UNIVERSITE DE PARIS - V - RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN - PORT ROYAL

N° 179

Année 1975 N° :

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

PAR

Guy MORIETTE

Né le 17 Avril 1945 à Nantes (44)

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Présentée et soutenue publiquement le 1975

HEMORRAGIES INTRA-VENTRICULAIRES AU COURS DE LA MALADIE DES MEMBRANES HYALINES

Président : Monsieur A. MINKOWSKI, Professeur

UNIVERSITE DE PARIS - V - RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN - PORT ROYAL

Année 1975 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

PAR

Guy MORIETTE

Né le 17 Avril 1945 à Nantes (44)

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Présentée et soutenue publiquement le 1975

HEMORRAGIES INTRA-VENTRICULAIRES AU COURS DE LA MALADIE DES MEMBRANES HYALINES

Président : Monsieur A. MINKOWSKI, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur Alexandre MINKOWSKI,

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse, et de m'accueillir dans son équipe.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544725_0017

Au Docteur Jeanne-Claudie LARROCHE

qui m'a permis d'utiliser les résultats de
ses travaux,

et

Au Docteur Jean-Pierre RELIER

qui m'a apporté ses conseils et ses encouragements.

Au Docteur C. DREYFUS-BRISAC et au Docteur F. CUKIER

qui m'ont expliqué, et aidé à utiliser les résultats de leurs recherches sur l'électro-encéphalographie du prématuré.

Au Docteur COUCHARD

qui a bien voulu effectuer les calculs statistiques de ce travail, et me conseiller sur sa présentation.

A toute l'équipe du Centre Florence GELLER.

A mes Maîtres d'Externat :

- Monsieur le Professeur FRILEUX
- Monsieur le Professeur MAHOUDEAU
- Monsieur le Professeur KLOTZ
- Monsieur le Professeur BUGE
- Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANCON
- Monsieur le Professeur DOMART
- Monsieur le Professeur BACH
- Monsieur le Professeur LEPAGE

et

Au Docteur Bernard ELISSALDE

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre ETIENNE

A Monsieur le Professeur Pierre MAURICE

Pour l'exemple et l'enseignement qu'ils nous ont donnés.

A mes Maîtres d'Internat .

- Le Docteur VESLOT et le Docteur GURAN
- Monsieur le Professeur Charles BACH
- Monsieur le Professeur Henri LESTRADET
- Monsieur le Professeur Alexandre MINKOWSKI
- Monsieur le Professeur Robert LAPLANE
- Monsieur le Professeur Jacques GERBEAUX
- Monsieur le Professeur Pierre ROYER
- Monsieur le Professeur Gilbert HUAULT

A Monsieur le Professeur Agrégé Gilbert HUAULT
et A toute l'équipe de l'U.S.I.E. de Saint Vincent de Paul,

Pour la rigueur de leur pratique des soins intensifs,
et pour tout ce qu'ils m'ont apporté.

T A B L E D E S M A T I E R E S

I - Introduction ..... p. 1

II - Rappel anatomo-pathologique, Fréquence des hémorragies intra-ventriculaires ..... p. 2

1. Anatomie de la circulation veineuse cérébrale ..... p. 2

2. Anatomie pathologique ..... p. 2

3. Fréquence des lésions ..... p. 3

III - Matériel et méthodes ..... p. 4

IV - Résultats ..... p. 7

1. Histoire des premières heures de vie avant l'entrée ..... p. 7

a) Circonstances d'accouchement ..... p. 7
Tableau I ..... p. 7 bis

b) Indices d'Apgar ..... p. 7
Tableau II ..... p. 7 bis

c) Etat clinique et anomalies signalées avant l'entrée ..... p. 7
Tableau III .....

2. Constatations faites à l'admission ..... p. 8

a) Heure d'entrée ..... p. 8
Tableau IV ..... p. 8 bis

b) Température à l'entrée ..... p. 8
Tableau V ..... p. 8 bis

c) Etat clinique à l'entrée ..... p. 8
Tableau VI ..... p. 8 bis

d) Gaz du sang à l'entrée ..... p. 9
Tableau VII ..... p. 9 bis

3. Constatations faites au cours du séjour des enfants ..... p. 10

a) Mesure de la pression artérielle aortique ..... p. 10
Tableaux VIII et IX (graphique) .. p. 10 bis et p. 10 ter
b) Evolution des gaz du sang ..... p. 12
Tableau X ..... p. 12 bis
Tableaux XI et XII ..... p. 13 bis
Graphique XIII ..... p. 13 ter

c) Fréquence des bradycardies, apnées et accidents pulmonaires ..... p. 14
Tableau XIV ..... p. 14 bis

d) Etude de l'hématocrite ..... p. 15
Tableau XV ..... p. 15 bis

e) Syndromes hémorragiques, anomalies de l'hémostase ..... p. 15
Tableaux XVI et XVII ..... p. 15 ter

f) Etat neurologique des enfants, E.E.G. ..... p. 16
Tableau XVIII ..... p. 16 bis
Tableau XIX ..... p. 18 bis

g) Date des décès dans la série H.I.V. ..... p. 18
Tableau XX ..... p. 18 bis

h) Résumé des constatations faites dans les deux séries ..... p. 19
Tableau XXI ..... p. 20 bis

V - Commentaires

1. Introduction ..... p. 21

2. Analyse et discussion des résultats ..... p. 23

a) Premières heures de vie ..... p. 23

b) A l'admission dans le service ..... p. 25

c) Au cours du séjour ..... p. 28

- pression aortique moyenne ..... p. 28
- Gaz du sang ..... p. 30
- Bradycardies ..... p. 32
- Hématocrite ..... p. 33
- Syndromes hémorragiques et anomalies de l'hémostase ..... p. 34
- Etat neurologique et E.E.G. ..... p. 36
- Date des décès ..... p. 37

d) Résumé des signes d'H.I.V. et commentaires .. p. 39

VI - Conclusion ..... p. 43

VII - Bibliographie ..... p. 46

ABREVIATIONS UTILISEES

- H.I.V. Hémorragie intra-ventriculaire,
- M.M.H. Maladie des membranes hyalines,
- PaO_2 Pression partielle d'oxygène dans le sang artériel,
- $PaCO_2$ Pression partielle de gaz carbonique dans le sang artériel,
- L.C.R. Liquide céphalo-rachidien,
- P.P.R. Pointes positives rolandiques, à l'E.E.G. (électro-encéphalogramme),
- P.P.C. Pression positive expiratoire continue.

I - INTRODUCTION

Chez les enfants nés prématurément, la maladie des membranes hyalines représente la cause la plus fréquente d'hospitalisation en service de soins intensifs.

L'introduction des méthodes de ventilation artificielle des nouveaux-nés, et de la technique de pression positive expiratoire continue décrite par GREGORY (1971 n° 13) ont grandement fait régresser le taux de mortalité imputable à cette maladie pulmonaire, autrefois le plus souvent mortelle (Lejeune, 1973, n° 23).

Ces progrès, sur le plan pulmonaire, n'ont pas réduit aussi fortement la mortalité des enfants d'âges gestationnels et de poids les plus faibles (en particulier de ceux de moins de 1500 grammes) que celle des enfants plus lourds, d'âge gestationnel plus avancé (plus de 1700 grammes, et plus de 35 semaines). A l'autopsie de ces malades de faible poids, décédés au cours ou dans les suites d'une maladie des membranes hyalines, on retrouve très fréquemment l'existence d'hémorragies cérébrales, intra-ventriculaires (H.I.V.), paraissant être la cause majeure des décès, et expliquant la mortalité encore importante chez ces enfants.

La description anatomique et histologique de ces lésions intra cérébrales est bien connue (Larroche, 1964, n° 21). Leur mécanisme, et la raison de leur association fréquente à une maladie pulmonaire le sont moins.

C'est pour essayer de contribuer à une meilleure compréhension de ces phénomènes que nous avons entrepris cette étude, afin :

1) De rechercher des signes objectifs d'"anoxie" per ou immédiatement post-natale ; en étudiant les circonstances d'accouchement des malades atteints de H.I.V., pour préciser le rôle de ce facteur, estimé important par de nombreux auteurs.

2) D'analyser les évènements survenus au cours des premières heures de vie de ces enfants, pour découvrir des signes asscciés à l'HIV ou susceptibles de l'annoncer précocément.

3) De préciser le tableau clinique, biologique et électroencéphalographique de ces hémorragies, chez des enfants subissant une assistance respiratoire.

II - RAPPEL ANATOMO-PATHOLOGIQUE : FREQUENCE

Les hémorragies intra-ventriculaires du prématuré, décrites par Schwartz (1961, n° 31) ont été étudiées par Grontöft (1953, n° 14), Gruenwald (1951, n° 15), et, plus récemment, par J.C. Larroche (1964, n° 21). Ces travaux en ont souligné la fréquence, et précisé la description anatomo-pathologique, que nous résumerons, après une brève introduction sur l'anatomie de la circulation veineuse cérébrale.

1. Anatomie de la circulation veineuse cérébrale

La plus grande partie du sang veineux des hémisphères (substance blanche profonde et sous corticale des lobes frontaux, pariétaux, occipitaux, parois ventriculaires, noyaux gris et lobes temporaux en partie) est drainée par les veines septales, les veines choroïdiennes et les veines thalamo-striées, qui se rejoignent au niveau du trou de Monro, dans la zone germinative sous épendymaire péri-ventriculaire. C'est le système veineux profond de Galien.

A ce niveau le courant sanguin s'inverse brusquement, lors de la réunion des veines choroïdiennes et thalamo-striées pour former dans chaque hémisphère la veine cérébrale interne qui chemine d'avant en arrière sur le toit du 3ème ventricule.

La présence de ce coude veineux, situé dans une région germinative sous épendymaire immature et fragile explique la fréquence des hémorragies par rupture ou thrombose vasculaire dans cette zone.

Les voies de drainage veineux des trois autres territoires cérébraux (noyaux gris, lobes temporaux et occipitaux) comportent des dérivations et sont partiellement exclues du confluent veineux décrit plus haut, ce qui les rend moins vulnérables lors d'une stase veineuse sévère.

2. Anatomie pathologique

C'est à une étude faite par Melle Larroche, à partir de 126 autopsies de nouveau-nés, que nous emprunterons la description des lésions cérébrales rencontrées dans l'H.I.V. Il existe :

1) Une stase veineuse cérébrale, surtout au niveau des veines de la substance blanche profonde, avec dilatation des veines opto-striées choroïdiennes et cérébrales internes.

2) Des hémorragies de la zone germinative sous-épendymaire, voisine de ces vaisseaux; région faite de cellules immatures, fragiles, facilement dissociables.

3) La paroi épendymaire, plus résistante, qui empêche initialement le passage du sang collecté dans la zone germinative, vers le ventricule, peut se rompre, produisant une hémorragie intra-ventriculaire, d'un ou des deux côtés. Celle-ci peut diffuser à tout le système ventriculaire et gagner la fosse postérieure, par les trous de Magendie et de Lushka.

En cas de collection importante dans la fosse postérieure, le sang coagule et peut comprimer le tronc cérébral.

Ces faits correspondent au tableau de l'hémorragie de la zone germinative antérieure pré-caudée, par thrombose ou rupture d'un vaisseau du système veineux profond de Galien, avant la formation de la veine cérébrale interne.

3. Fréquence de ces lésions

Fedrick et Butler, en 1970 (n° 11) dans une étude approfondie sur ce problème, menée en Angleterre, retiennent une incidence de 1,1 hémorragies intra-ventriculaires pour 1000 naissances. Dans 70 pour cent des cas, ces lésions sont associées à une atteinte pulmonaire, à type de maladie des membranes hyalines, le plus souvent. Les corrélations étroites, également, avec les faibles poids de naissance et âge gestationnel sont soulignées par les chiffre suivants :

- avant 28 semaines d'âge gestationnel, la fréquence de l'HIV est de 176 pour 1000.
- de 28 à 29 semaines, de 142 pour 1000.
- à 30 - 31 semaines, de 62 pour 1000.
- 30 pour 1000 à 32 - 33 semaines ; puis elle baisse de façon très importante : 5 pour 1000 à 34 semaines et 1,9 pour 1000 à 35.

Au total : chez des enfants de moins de 35 semaines d'âge gestationnel et d'autant plus que celui-ci est plus faible, selon une croissance exponentielle, des hémorragies, issues d'un coude vasculaire situé dans une zone germinative sous épendymaire fragile et immature, surviennent et entrainent le plus souvent le décès. Elles s'associent souvent à la pathologie pulmonaire propre à ces prématurés.

III - MATERIEL et METHODES

Nous avons d'abord réuni 20 observations d'enfants hospitalisés en 1973 et début 1974 dans le service du Professeur Minkowski, décédés plus ou moins tôt, et dont, à l'autopsie, ont été décrites des hémorragies intra-ventriculaires

- évidentes chez 18
- très minimes chez les 2 derniers, avec hémorragie de la zone germinative, et issue de sang de faible importance dans les ventricules.

Tous avaient été adressés pour une détresse respiratoire néonatale, attribuée, dans le service, à une maladie des membranes hyalines dont la gravité, estimée sur la radiographie et la mesure des gaz du sang, avait très vite entrainé l'intubation trachéale et la mise en pression positive expiratoire, par adjonction d'une colonne d'eau de 6 centimètres dans le circuit expiratoire des respirateurs RPR (Gregory, 1971, n° 13 - Martin Bouyer, 1972,n° 25 - Lejeune, 1973, n° 23) Quelques malades n'ont pas été ventilés mais laissés en ventilation spontanée sur tube trachéal avec application d'une pression positive continue expiratoire de même importance que précédemment (Gregory, 1971, n° 13) Chez ces 20 enfants des aspects histologiques de membranes hyalines, ou de membranes en voie de résorption ont confirmé le diagnostic de la maladie pulmonaire initiale.

L'âge gestationnel moyen, et ses valeurs extrêmes estimés d'après la date des dernières règles, les critères neurologiques et anthropométriques ainsi que le poids de naissance moyen et ses extrêmes ont alors été déterminés dans cette série. Les valeurs douteuses d'âge gestationnel (pas de renseignements sur la grossesse ; examen neurologique d'interprétation difficile) n'ont pas été prises en compte.

Nous avons alors choisi les dossiers de 20 enfants ayant survécu en 1973 et début 1974 :

1) de terme et de poids de naissance aussi proches que possible de ceux de la 1ère série, avec laquelle il n'existe pas de différence statistiquement significative,

2) ayant présenté une maladie des membranes hyalines de gravité au moins égale à celles des enfants de la 1ère série ; et ayant donc nécessité une intubation trachéale avec mise en pression positive expi-

ratoire. Nous avons admis comme hypothèse de travail l'absence, chez ces enfants, parce qu'ils ont survécu, d'hémorragie intra-ventriculaire. Ce point fera l'objet d'une discussion à la lumière des renseignements obtenus sur l'évolution neurologique de ces malades.

Ainsi nous avons donc étudié les dossiers de deux séries de 20 enfants, de poids de naissance, âge gestionnel et maladie pulmonaire semblables, en cherchant à dégager entre elles des différences significatives, dans l'anamnèse, le tableau clinique et biologique ; caractéristique d'une série (HIV) par rapport à l'autre (enfants indemnes de cette lésion cérébrale).

La comparaison a été menée de façon systématique, en étudiant les faits dans l'ordre chronologique, selon le plan suivant :

1 - Histoire des premières minutes et heures de vie avant l'admission dans le service :

a) circonstances d'accouchement
b) indice d'APGAR
c) état clinique et anomalies signalées avant le transfert dans le service.

(Renseignements fournis au moment de l'appel téléphonique, complétés par les enquêtes faites au lieu de l'accouchement).

2 - A l'admission dans le service

a) heure de vie
b) température
c) état clinique en dehors de la détresse respiratoire
d) mesure des gaz du sang.

3 - Au cours de l'hospitalisation

a) mesure de la pression aortique moyenne par catheter intra-aortique posé par voie ombilicale peu de temps après l'entrée ; et contrôles ultérieurs éventuels.
b) évolution des gaz du sang en fonction du temps, au cours des soixante douze premières heures ; en retenant les pressions partielles d'oxygène inférieures à 50 mm Hg ; dans le sang artériel, les pressions partielles du gaz carbonique supérieures ou égales à 55 mm Hg ou inférieures à 25 ; les acidoses avec pH inférieur à 7,20.
Dans le cas où deux mesures successives indiquent de telles valeurs, une durée d'hypoxie, d'hyper ou hypocapnie et d'acidose a été calculée.

c) Fréquence des bradycardies, apnées et accidents pulmonaires au cours des soixante douze premières heures de vie surtout.

d) Chute de l'hématocrite au cours des premiers jours, en retenant, comme significatives, toutes les chutes supérieures à 6 pour 100 par 24 heures.

e) Les syndromes hémorragiques cliniques et les anomalies biologiques de l'hémostase, associées ou isolées.

f) Etat neurologique des enfants et étude du liquide céphalo rachidien. Electro-encéphalogrammes.

g) Date des décès dans la série H.I.V.

h) Résumé des faits observés.

Certains facteurs n'ont pas été retenus dans cette étude :

- C'est la cas des anomalies hydro-électrolytiques, peu nombreuses dans les 2 groupes, ce qui n'aurait pas permis d'observer de différences significatives. Quelques cas d'hémodilution par perfusions excessives lors du transport, existent dans les 2 séries. A l'inverse, nous n'avons pas mis en évidence d'hypernatrémies fréquentes, dans aucune des 2 séries, les apports de bicarbonate de sodium ayant rarement dépassé 5 milli-équivalents en tout, lors de l'entrée des enfants.

- Sur le plan de l'hémostase, nous n'avons pas étudié les valeurs des facteurs VII + X, toujours basses chez le nouveau-né prématuré. Dans les 2 groupes, les enfants ont reçu à leur entrée 2 milligrammes par kilo de vitamine K1, par voie parentérale.

Les calculs statistiques ont été faits :

- Par test de X2, avec correction de Yates pour les petits effectifs lorsque cela était nécessaire (effectif calculé inférieur à 5).

- Par test t dans quelques cas.

IV - R E S U L T A T S

Pour le 1er groupe d'enfants (H.I.V.) l'âge gestationnel moyen est de 30, 8 semaines $\pm$ 1,6 (28 à 35 semaines), le poids moyen de 1544 grammes $\pm$ 164 (1300 à 1850 g). Pour le 2ème groupe, d'enfants survivants l'âge gestationnel moyen est de 31,2 semaines $\pm$ 1,3 (29 à 34 semaines), le poids moyen de 1592 g $\pm$ 162 (1200 à 1800). Il n'existe pas de différence significative entre les 2 séries qui sont donc comparables.

1. Histoire des premières heures de vie, avant l'entrée

a) Circonstances d'accouchements, tableau I

On observe un nombre très comparable d'accouchements en présentation céphalique et par le siège, et un placenta praevia avec hémorragies en cours de travail dans les 2 séries. Il se trouve donc que les circonstances obstétricales sont analogues dans les 2 groupes, sans qu'elles soient intervenues dans les critères de choix des cas étudiés.

b) Indices d'APGAR : tableau II

A l'évidence, la distribution est d'allure très semblable dans les 2 séries, et le calcul du test du X2 entre elles pour les APGAR supérieurs ou égaux à 7 et inférieurs à 3 n'a fait apparaître aucune différence significative. (13 H.I.V. et 12 témoins ont en effet un APGAR supérieur ou égal à 7)

c) Etat clinique et anomalies signalées avant l'entrée : tableau III

En dehors de la détresse respiratoire, on trouve dans l'histoire des premières heures de vie, précédant l'admission, l'existence d'anomalies chez 6 malades, dans la série HIV. Il s'agit - d'absence de réactivité (2 malades) - de l'existence de crises convulsives (1 malade) - de pauses respiratoires (1 malade) - d'arrêts cardiques (2 malades). Deux des témoins ont de telles anomalies. Malgré cette tendance, le calcul du X2 n'a permis de mettre en évidence aucune différence significative. (Nous avons pris en compte ici les anomalies neurologiques et l'existence d'arrêts cardiaques ou de pauses respiratoires).

Tableau I - Accouchement -

Présentation		H.I.V.	Témoins
Accouchements normaux	Céphalique	9	10
	Siège	5	7
Césarienne		2	1
Forceps		2	1
Divers		2	1
		(1 accouchement en ambulance, 1 procidence de la main et grande souffrance foetale chez un 2e jumeau)	(circulaire du cordon)

Pas de différence significative

Tableau II - APGAR -

	H.I.V.	Témoins
7 à 10	13	12
4 à 6	2	4
0 à 3	5	3
Non côté	0	1
Total	20	20

Pas de différence significative

Tableau III - Etat clinique avant l'entrée -

		H.I.V.	Témoins
- Anormal		6	2
dont	. Aréactivité	2	-
	. Arrêts cardiaques	2	-
	. Crises convulsives	1	1
	. Pauses respiratoires	1	1
- Normal		14	18
Total		20	20

Il faut cependant remarquer que l'un des deux malades trouvés "anormaux" chez les témoins (cas n° 2 : crise convulsive) pose des problèmes de diagnostic sur le plan neurologique, qui seront discutés par la suite.

2. Constatations faites à l'admission.

a) Heure d'entrée : tableau IV

Les 3/4 des enfants environ sont entrés avant la 6e heure de vie. Aucun après la 48e heure. Les données sont très comparables dans les 2 séries.

b) Température à l'entrée : tableau V

Le nombre d'enfants ayant une température rectale entre 34°1 et 35°9 est très comparable (6 et 7). Par contre, une différence significative ($p < 0.05$, proche de 0.02) apparait entre les deux séries, lorsqu'on regroupe les cas en : température inférieure ou égale à 34°, et supérieure à 34°.

Six enfants décédés avec une H.I.V. avaient en effet une température inférieure ou égale à 34° à leur entrée. Aucun ne présentait d'hypothermie comparable chez les témoins.

Parmi les 6 enfants, 3 étaient entrés avant H6, 2 entre H7 et H18. Inversement on remarque que 10 témoins contre 5 H.I.V. avaient une température normale (36 à 36°8)

c) Etat clinique apprécié à l'entrée : tableau VI

L'état clinique, en dehors de la détresse respiratoire, a été apprécié par le médecin ayant reçu l'enfant. Le compte-rendu écrit de son examen a été utilisé ici, en retenant les renseignements d'ordre neurologiques, et l'existence d'apnées, ou de bradycardies inférieures à 100 par minute.

Chez 14 enfants de la série H.I.V., l'état clinique était jugé normal à l'entrée, contre 19 malades, dans la série témoin.

Ces chiffres correspondent aux indications anamnestiques réunies sur le tableau III. Le type et la gravité des anomalies observées diffèrent cependant. Dans la série H.I.V., il s'agissait :
3 fois de comas ;

- associés à une grande hypothermie chez 2 enfants, 1'un entré à H3 avec une température à 32°8, l'autre, très tard, à H41 avec une température à 32°.

Tableau IV - Heure d'entrée -

	H.I.V.	Témoins
Avant H6	14	16
H7 à H18	4	2
H19 à H24	0	1
H25 à H48	2	1
> H48	0	0

Tableau V - Températures à l'entrée -

	H.I.V.	Témoins
< 34°	6	0
34°1 à 34°9	3	4
35° à 35°9	3	3
36° à 36°8	5	10
> 36°8	2	3
Non prise	1	0

< 34° P < 0.05

Tableau VI - Etat clinique à l'entrée -

	H.I.V.	Témoins
"Normal"	14	19
Anormal -	6	1
Comas	3	-
Apnées - bradycardies	2	-
Hypotonie	1	-
Convulsions	-	1

- chez le 3e enfant, entré à H4, la température était à 35°. Il ne fait donc pas partie du groupe des 6 enfants entrés en grande hypothermie.

On rapprochera de ces 3 cas, celui d'un enfant, estimé hypotonique, à son admission à H3, avec une température à 34°. Deux malades enfin ont présenté des apnées et bradycardies à leur entrée, à H3 et H18 (non hypothermiques).

Dans la série témoin, on note chez le malade n° 2, déjà signalé au tableau III, entré à H5 1/21 l'existence de clonies. Il présentera par la suite des convulsions et d'autres signes neurologiques anormaux. Une méningite sera suspectée chez lui au 7e jour de vie, sans qu'on puisse établir de lien évident entre celle-ci et les clonies de l'entrée.

Bien qu'il n'existe pas de différence significative entre les 2 séries, il semble exister plus souvent des anomalies cliniques précoces, neurologiques en particulier, chez les enfants qui décèderont avec une H.I.V., que chez les témoins. Ceci est encore plus net si l'on écarte le cas particulier du malade n° 2 de la série témoin, dont nous reparlerons.

d) Mesure des gaz du sang à l'entrée : tableau VII

Les valeurs de la fraction inspiratoire d'oxygène n'ont pas été indiquées ici, la comparaison, par ce moyen, de la gravité des maladies pulmonaires - déjà faite par l'étude radiographique et l'identité des méthodes thérapeutiques utilisées - n'entrant pas dans notre propos.

La comparaison des pressions partielles d'oxygène du sang artériel (Pa O2), mesurées à l'entrée, ne montre aucune différence entre les 2 séries, pas plus que celle des pressions partielles du gaz carbonique (PaCO2).

Par contre, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, la comparaison des pH indique une tendance à une acidose plus profonde dans la série H.I.V. En effet, 2 enfants de celle ci avaient un pH inférieur à 7, 2 autres un pH compris entre 7 et 7,10 contre, respectivement, 0 et 1 malade de la série témoin.

3 de ces 4 enfants de la 1ère série ont déjà été signalés comme étant dans le coma, 2 d'entre eux avec une hypothermie inférieure à 34°.

Tableau VII - Gaz du sang à l'entrée -

	H.I.V.	Témoins
Pa O2 $\leqslant$ 40 mm Hg	4	4
41 à 54 mm Hg	0	2
$>$ 55 mm Hg	16	14
Pa CO2 $<$ 25 mm Hg	1	1
25 à 39 mm Hg	7	5
40 à 54 mm Hg	10	7
$>$ 55 mm Hg	2	6
pH $<$ 7	2	0
7 à 7,10	2	1
Total des pH $\leqslant$ 7,10	4	1
7,11 à 7,20	6	5

Pas de différence significative

3. Constatations faites au cours du séjour des enfants

a) Mesure de la pression artérielle aortique : tableaux VIII et IX

La mesure de la pression aortique par cathéter ombilical a été faite chez 12 malades, dans chaque série; avant la soixantième heure de vie. Les valeurs enregistrées ont été comparées aux valeurs de pression aortique moyenne trouvées par Bucci (n° 5) dans une population d'enfants normaux, de même poids, à la même heure de vie. Nous avons pris comme normales ces valeurs, et estimé anormaux dans nos séries, les chiffres de pression moyenne inférieure à 35 mm de Hg ou supérieure à 45.

Des pressions aortiques moyennes basses (entre 20 et 34) ont été enregistrées assez fréquemment dans le groupe des H.I.V.

- 6 enfants présentaient une première mesure basse, 3 d'entre eux n'ont eu que cette mesure, toujours inférieure à 30, à H3, H8, et H42 pour le 3e.

- Les 3 autres ont eu des contrôles ensuite : la pression est restée basse malgré les transfusions,chez un malade, elle est remontée chez les 2 autres.

- 3 autres enfants avaient une première mesure normale entre H4 et H12, et ont tous deux présenté secondairement une baisse de leur pression aortique moyenne (31 à H26, et 21 à H20, respectivement).

- Un enfant enfin, se trouve dans le groupe des pressions élevées lors de la mesure initiale, faite à H20, et dans le groupe des pressions basses (18) à un contrôle fait 4 heures plus tard.

Des pressions élevées (> 45) ont été trouvées chez 3 enfants de ce groupe :

- l'un deux à ensuite fait un collapsus, nous venons de le signaler,

- les deux autres ont eu des mesures ultérieures normales.

Si l'on regroupe tous les enfants ayant eu des valeurs anormales de pression aortique moyenne, qu'elles soient hautes ou basses, à un moment quelconque de leurs soixante premières heures de vie, on trouve dans cette série de H.I.V., 12 enfants dans ce cas sur 12, aucun n'ayant eu que des chiffres normaux de pression aortique moyenne pendant cette période.

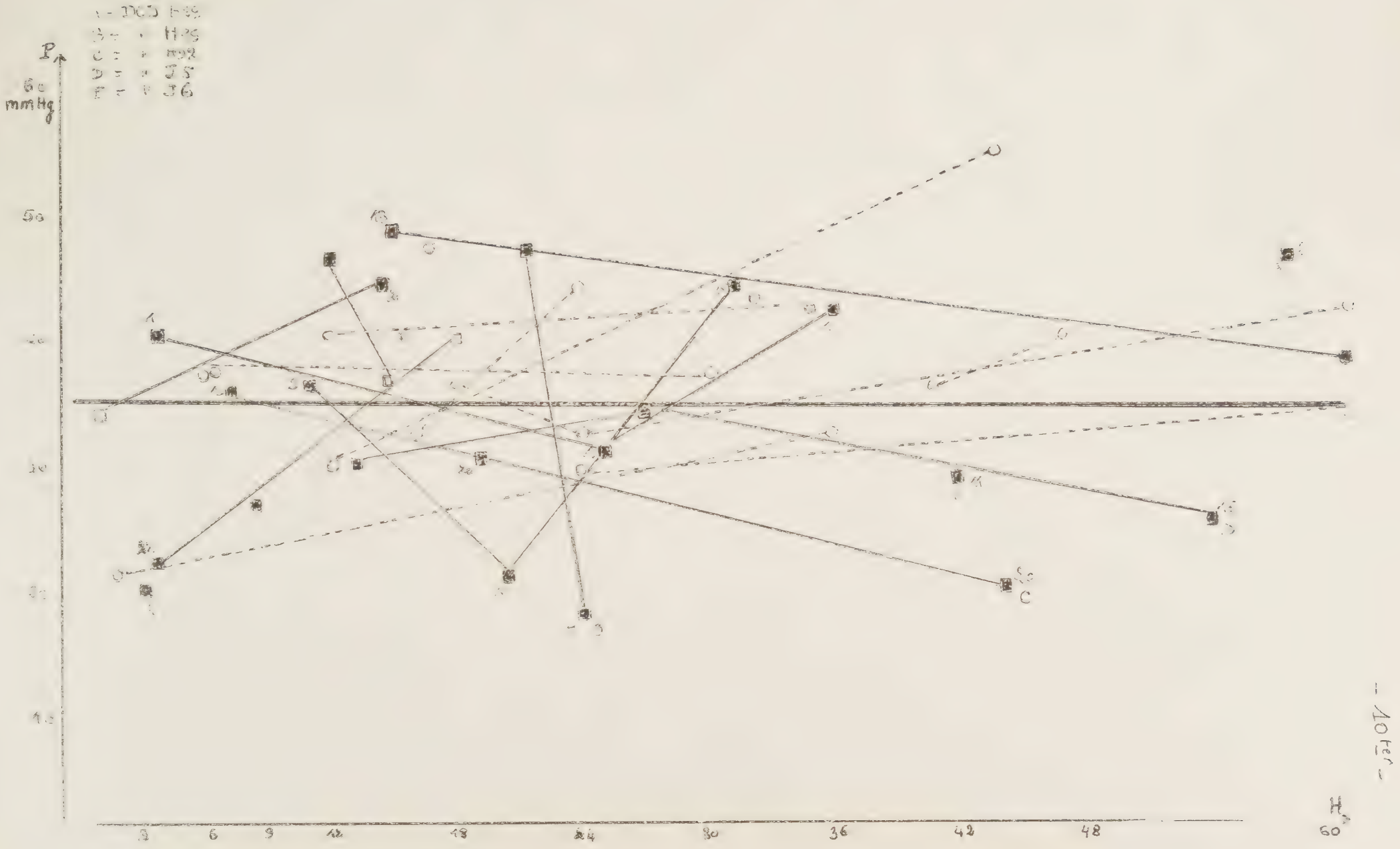
Tableau VIII

	H.I.V.	Témoins
Pressions aortiques moyennes toujours normales avant H60	0	6
Nombre de malades ayant eu 1 mesure au moins	12	12
Différence significative $p < 0,02$		
Pressionsaortiques moyennes inférieures à 28 avant H60	7	1
Nombre de malades	12	12
Différence significative $p < 0,05$		

Tableau IX

Pressions aortiques en fonction du temps

■ DCD (HIV)
○ VIVANTS.



- 10 ter -

Dans la série témoins un seul enfant avait une mesure initiale élevée (entre H15 et H20) et n'a pas eu de contrôle,

- 6 malades ont eu une première mesure normale, trois d'entre eux ont eu des contrôles ultérieurs, tous normaux.
- Des mesures initiales basses ont été notées chez 4 enfants, avec des contrôles ultérieurs chez tous, normaux pour 3, restant un peu bas (32) chez un malade, après transfusions dans tous les cas.
- Un malade avait une mesure initiale normale à H18 (36), un contrôle bas à H24 (32), et une normalisation ultérieure.
- Un enfant a été écarté de l'étude n'ayant eu sa première mesure qu'au 4e jour de vie.

En regroupant les résultats de la même façon que dans la première série, on trouve 6 enfants n'ayant eu que des chiffres normaux de pression moyenne, contre 0 dans la série des H.I.V.

Quoique la signification de ces constatations doive être discutée, il existe ici, entre les 2 groupes une différence significative, (X2 avec correction de Yates : $p < 0,02$) concernant les pressions aortiques restées constamment normales lors des mesures faites avant la 60e heure de vie.

Si l'on ne tient compte que des valeurs très basses (inférieures à 28), l'on observe 7 enfants de la série H.I.V. ayant eu de tels chiffres de pression aortique moyenne, contre 1 témoin. Il existe, ici aussi, une différence significative entre les séries ($p < 0,05$).

On remarque enfin que l'heure à laquelle ont été enregistrés les chiffres inférieurs à 28 est le plus souvent assez éloignée des décès. Dans les 5 cas où le dernier chiffre est inférieur à 28 (indiqués par A, B, C, D, E sur le tableau), la mort est survenue une seule fois peu de temps après (C : mesure à H45, décès à H52), et 4 fois 15 heures, au moins, plus tard. (soit 15 heures, 25 heures, 4 et 5 jours).

Sur le tableau IX, un graphique des valeurs enregistrées est représenté, les carrés indiquant les chiffres des malades de la série H.I.V., les ronds ceux des témoins.

On observe sur ce tableau une tendance à des variations plus brutales, de plus grande amplitude, et donc une instabilité plus importante de l'état hémodynamique, dans la série H.I.V. que dans celle des témoins.

Dans chaque série, 8 malades n'ont pu avoir de mesure de la pression aortique, et une estimation de l'état hémodynamique a été faite par prise de la tension artérielle au brassard, ou seulement par palpation des pouls. Un enfant de la série H.I.V. a ainsi été jugé en collapsus (tension imprenable) contre 0 témoin.

b) Evolution des gaz du sang au cours de l'hospitalisation tableaux X, XI, XII, Graphique XIII

Le tableau X montre la comparaison des valeurs de PaO2 obtenues dans les 24 premières heures, de la 24e à la 48e, et de la 49e à la 72e heure de vie, dans les 2 séries.

Parmi les H.I.V., 9 malades ont eu une PaO2 inférieure à 50 mm Hg, 2 fois ou plus de 2 fois. 8 d'entre eux ont eu 2 valeurs successives inférieures à ce chiffre, et une estimation de durée d'hypoxie a été faite (entre 2 et 10 heures), 7 malades ont présenté une acidose (pH inférieur à 7,20) métabolique ou mixte aux mêmes moments.

Dans le groupe témoin, 5 malades ont eu une PaO2 inférieure à 50 aux mêmes heures, tous ont eu 2 mesures successives inférieures à cette valeur, avec des durées d'hypoxie de 3 à 5 heures. 2 d'entre eux ont présenté aux mêmes instants une acidose.

Une tendance à des hypoxies plus fréquentes avec acidose apparait donc ; bien que la différence ne soit pas significative (7 H.I.V. contre 2 témoins). Il faut noter toutefois, concernant la validité de ce calcul :

1. Que la série d'H.I.V. s'amenuise progressivement, en raison des nombreux décès survenant au cours des 72 premières heures, jusqu'à moins de la moitié de l'effectif initial. Ceci n'a pu être pris en compte dans le calcul statistique, qui est donc faussé, particulièrement de H24 à H72 (voir histogramme des décès).

2. Que, sur 5 témoins ayant eu au moins 2 PaO2 inférieures à 50, 3 ont eu une évolution neurologique anormale. Ce fait sera discuté plus loin.

Tableau X : Pa O2 - Malades ayant eu deux mesures ou plus inférieures à 50 mm de Hg.

	H.I.V.	Témoins
Avant H24	6	4
H24 à H48	3 (+ 2 des 6 précédents)	1
H48 à H72	-	-
Total	9	5
Durée d'hypoxies (pour 2 valeurs successives inférieures à 50)		
Nombre de malades	8	6
Durée	2 à 10 h	3 à 5 h
Hypoxies et acidoses à la même heure	7	2

Différences non significatives

Pour terminer, il faut signaler que la recherche de chutes brusques de la PaO2, non expliquées par un trouble ventilatoire, n'a pas été faite de façon systématique. De telles chutes ne sont d'ailleurs pas faciles à identifier chez des enfants intubés, l'origine ventilatoire des troubles étant difficile à exclure formellement.

Un malade de la série H.I.V. semble cependant avoir présenté une telle chute, à H74.

De la même façon, les PaCO2, mesurées dans les 2 séries ont été comparées (tableau XI). Pour les hypercapnies supérieures à 55, il n'apparait pas de différence significative entre les 2 groupes :

- 10 malades de la série H.I.V. ont présenté 2 valeurs de PaCO2 supérieures ou égales à 55, contre 12 témoins.
- A l'inverse, 4 malades décédés avec une H.I.V., ont présenté une hypocapnie inférieure à 25, contre 0 témoin. Toutefois, la différence n'est pas non plus significative.

Sur le tableau XII, sont comparées les valeurs du pH artériel

- 17 malades de chacune des 2 séries ont présenté une acidose avec pH inférieur à 7,20 au moins une fois.
- 5 malades de la série H.I.V., contre 3 témoins, ont eu au moins une fois une acidose avec pH inférieur à 7,10, avant H48. 7 autres de cette même série, contre 0 témoin, ont présenté deux valeurs successives de pH inférieures à 7,10 avant H48.

Au total : 12 malades de la série H.I.V. sur 20, contre 3 témoins sur 20, ont présenté une acidose inférieure à pH 7,10, une ou plusieurs fois avant la 48e heure de vie. Cette différence est très significative (p inférieur à 0,01).

L'expression graphique des résultats est donnée sur le tableau XIII, où l'on remarque que presque toutes les valeurs de pH inférieures à 7,10 concernent des enfants de la série H.I.V., et aussi que les variations de pH sont beaucoup plus importantes chez eux. On note toutefois que l'heure de ces acidoses est proche du décès, dans la moitié des cas environ, ce qui apparait si l'on regroupe toutes les acidoses précoces, inférieures à 7,15, avant la 24e heure de vie : 10 H.I.V. ont eu de tels chiffres contre 3 témoins. Parmi ces 10 enfants, les heures de décès sont :

- 4 fois avant la 48e heure,
- 3 fois de H48 à H72,
- 3 fois après le 3e jour.

Tableau XI - Pa CO2 -

	H.I.V.	Témoins
2 mesures $\geqslant$ 55	10	12
1 mesure $<$ 25	4	0
(1 mesure $\geqslant$ 70	9	7)

Pas de différence significative

Tableau XII - Acidoses avant H48 -

	H.I.V.	Témoins
1 mesure $<$ 7,20 avant H48	17	17
2 mesures successives $<$ 7,10 avant H48	7	0
Au moins 1 mesure $<$ 7,10 avant H48 (en dehors du groupe précédent)	5	3
Total des acidoses $<$ pH 7,10 $<$ H48	12 malades	3

Différence significative $p < 0,01$

Acidoses inférieures à 7,15 avant H24	10	3
- Décès $<$ H48	4	
- H48 à H72	3	
- $>$ J3	3	

Courbe XIII

ACIDOSES

L'interprétation de ces acidoses devra tenir compte de cette assez fréquente proximité du décès.

c) Fréquence des bradycardies, apnées et accidents pulmonaires : tableau XIV

1. Bradycardies -

Nous avons relevé les bradycardies inférieures à 100 par minute, survenues avant la 70e heure de vie; en écartant celles ayant été contemporaines d'un accident pulmonaire aigu tel qu'un pneumothorax ou que l'obstruction d'un tube trachéal par des sécrétions. Nous n'avons donc retenu que les ralentissements du rythme cardiaque en dessous de 100, sans cause évidente, en signalant leur heure d'apparition par rapport au décès dans la série H.I.V.

Dans celle-ci, nous en observons chez 5 enfants, avant H24 4 fois plus de 6 heures, 1 fois moins de 6 heures avant le décès. Chez 7 autres, de H24 à H48, 1 seule fois plus de 6 heures avant le décès. Chez 2 autres enfin, plus de 6 heures avant le décès, de H48 à H70. 3 enfants auront des bradycardies à J3, J4, J5, et J6, loin du décès.

Chez les témoins, un enfant a eu une bradycardie avant H24 (au cours d'une exsanguino transfusion), 5 enfants en auront après H70, souvent en début de ventilation spontanée.

Si l'on regroupe les bradycardies précoces (avant H70), survenues plus de 6 heures avant le décès, on observe : 7 malades dans ce cas chez les H.I.V. contre 1 témoin.

Cette notion de bradycardie précoce, à distance du décès parait présenter une correlation assez significative avec l'existence d'une H.I.V. Aucun calcul statistique n'a cependant été effectué ici l'élimination des bradycardies de cause ventilatoire étant de toutes façons susceptible d'erreurs.

2. De même l'existence d'apnées, le plus souvent précoces (avant H48), parait plus fréquente chez les H.I.V. que chez les témoins (6 H.I.V. contre 2 témoins).

3. Le nombre des pneumothorax est identique dans les 2 séries : 2 enfants de chacune d'elles en ont présenté un (à H51 et J7 pour les H.I.V., H24 et H84 pour les témoins)

Tableau XIV - 1°) Bradycardies inférieures à 100 -

	H.I.V.	Témoins
Avant H24	5 (4 plus de 6 h. avant le décès)	1
H24 à H48	7 (+ 1 des 5 précédents, 1 plus de 6h avant le décès)	0
H48 à H70	2 (plus de 6h avant décès)	0
> H70	3	5
Bradycardies < 100 avant H70, plus de 6h avant décès	7	1

2°) Apnées -

- H.I.V. : 6 (5 avant H48)
- Témoins : 2

3°) Pneumothorax -

H.I.V. : 2 (H51 et J7)

Témoins : 2 (H24 et H84)

d) Etude de l'hématocrite (tableau XV)

Toutes les chutes de l'hématocrite en 24 heures supérieures à 6 % sont indiquées, pour les 2 séries, sur le tableau XV, ainsi que les jours des mesures. On observe que le nombre de malades ayant présenté une telle chute est identique dans les 2 groupes (9 et 9). Mais la moyenne de ces chutes supérieures à 6 % par 24 heures, est significativement plus forte chez les H.I.V. que chez les témoins. (12,4 % pour les premiers, 8,6 % pour les seconds - p inférieur à 0.01 par calcul du test t).

Pour chaque malade, les quantités de sang éventuellement reçues avant la 1ère détermination de l'hématocrite sont indiquées ainsi que les exsanguino transfusions.

e) Syndromes hémorragiques et anomalies de l'hémostase - tableaux XVI et XVII.

Dans les 2 groupes, le nombre des syndromes hémorragiques constatés cliniquement est analogue.

C'est le cas chez 5 malades de la série H.I.V. : 4 d'entre eux ont présenté un saignement anormalement important aux points de piqure, le dernier, le même symptome, associé à un saignement trachéal. Tous avaient des anomalies de l'hémostase, détaillées sur le tableau XVI ; 4 ont subi, pour ces troubles, une exsanguino transfusion.

Dans le groupe témoin, 3 enfants avaient un syndrome hémorragique, avec saignement anormal aux points de piqures chez l'un d'eux présence de sang dans l'estomac et la trachée chez le 2e, dans l'estomac et le pharynx chez le 3e. Tous avaient des anomalies de l'hémostase, et ont été exsanguinés pour cette raison.

Dans les 2 séries, les troubles biologiques comportent des taux bas de facteur V, de fibrinogène, ou de plaquettes. Aucun malade n'avait de baisse de ces 3 éléments à la fois.

Sur le tableau XVII sont comparés les résultats de l'hémostase systématique faite chez les 15 malades de la série H.I.V., et les 17 de la série témoin, n'ayant pas eu de saignement anormal.

Les chiffres sont comparables, 4 malades des 2 séries ont une hémostase normale (fibrinogène supérieur ou égal à 1,50 g/l, facteur V supérieur ou égal à 50 %, plaquettes à 150.000. 8 malades

Tableau XV - Hématocrite : chutes > 6 % par 24 heures.

J2 à J3 : 10 % (20 ml sang J2 + 35 ml)	J1 à J2 : 10 % (exsanguino J2)
J2 à J3 : 10 % (20 ml sang J1)	J2 à J3 : 8 %
J2 à J3 : 14 %	J2 à J3 : 11 % (exsang. J1)
J3 à J4 : 11 %	J3 à J4 : 7 %
J3 à J4 : 12 % (30 ml sang J1)	J4 à J5 : 9 %
J4 à J5 : 9 % (exsanguino J1)	J2 à J3 : 7 %
J3 à J4 : 20 % (25 ml J2)	J2 à J3 : 7 % (exsang. J2)
J1 à J2 : 16 %	J3 à J4 : 9 % (exsang. J2)
J1 à J2 : 10 %	J2 à J3 : 11 % (35 ml sang J1)
9 malades ; chute moyenne : 12,4 % ($\pm$ 3,6)	9 malades ; chute moyenne : 8,6 % ($\pm$ 1,6)

$p < 0,01$

Tableau XVI - Syndromes hémorragiques -

	Nombre	Type	Hémostase I	Hémostase V	Plaquettes
H.I.V.	5	Saignement aux points de piqures 4	- 2,7 - 1,5 - 0,9 - non mesuré	19 6,7 37 non mesuré	153.000 152.000 non mesuré 54.000
		Id. et sang de trachée : 1	- 3,3	49	64.000
Témoins	3	Saignement aux points de piqures 1	1,09	11	275.000
		Saignement dans l'estomac et trachée 1	1	12	225.000
		Sang estomac et pharynx : 1	1,4	44	160.000

Tableau XVII - Hémostase systématique -

	Hémostase complète et normale (I ⩾ 1,5 V ⩾ 50 %, plaquettes >150.000	Hémostase complète anormale				Hémostase incomplète	
		Nombre	I	V	Plaqu.	Nombre	Mesures faites
H.I.V.	4	8	3,9	49	40.000	3	- Plaquettes : 170.000 - Plaquettes : 205.000 - I : 0,9
			1,5	12	71.000		
			2,15	22	163.000		
			1,6	65	106.000		
			3,2	47	219.000		
			1,9	48	147.000		
			2,3	78	138.000		
			3,9	77	120.000		
Témoins	4	11	1,2	11	215.000	2	- Plaquettes : 290.000 - I : 0,78 et V : 31
			2,7	32	195.000		
			2,07	53	85.000		
			1,9	85	103.000		
			1,04	38	110.000		
			1,74	32	110.000		
			1,2	36	126.000		
			3,06	34	116.000		
			1,13	18	16.000		
			2,3	14	127.000		
			3,6	37	117.000		

de la série H.I.V., et 11 témoins, présentent des anomalies plus ou moins importantes de l'hémostase, sans traduction clinique : il s'agit :

- De thrombopénie isolée chez 4 enfants de la série H.I.V. (entre 40.000 et 130.000) contre 2 témoins,
- De thrombopénie associée à une baisse du facteur V chez 2 H.I.V. contre 6 témoins,
- De baisse du facteur V isolée, chez 2 H.I.V. et 3 témoins.

Aucun enfant de la 1ère série n'a un taux de fibrinogène inférieur à 1,50 g, 4 témoins sont dans ce cas, avec taux bas du facteur V et thrombopénie, très importante (16.000) chez un.

Enfin, 3 malades de la série H.I.V. et 2 témoins n'ont pas eu d'étude complète de l'hémostase. On note un taux bas de fibrinogène (0,9) chez les premiers, et le même signe associé à une baisse du V, chez les seconds.

En résumé : il n'existe pas de différence importante entre les 2 séries en ce qui concerne les syndromes hémorragiques et les bilans d'hémostase. 4 exsanguino transfusions ont été réalisées chez les H.I.V., contre 6 chez les témoins, avant la 48e heure de vie, ne mettant pas plus en évidence de différence significative entre les 2 groupes.

f) Etat neurologique des enfants : tableau XVIII

L'étude neurologique, sommaire dans les 2 groupes en raison des conditions matérielles d'examen (intubation, respirateur etc...) fait apparaitre :

- chez 6 malades de la série H.I.V., des anomalies neurologiques, ou cliniques autres que la détresse respiratoire comme apnées et bradycardies, dès l'entrée (cf. tableaux),
- un enfant de la série témoin présentait des convulsions à ce moment. Aucune amélioration n'a été constatée dans l'état des 6 enfants de la 1ère série, les jours suivants,
- 12 enfants de cette 1ère série (H.I.V.) et 19 témoins ont donc été estimés normaux à leur entrée, sur le plan neurologique, et n'ont eu à ce moment ni bradycardie ni apnée. Les observations des 2 derniers ne précisaient pas clairement l'état neurologique.

Dans ces deux groupes de 12 et 19 malades, on observe :

- parmi les premiers : 12 aggravations secondaires, avant la 24e heure pour 4 enfants, de la 24e à la 48e heure de vie pour 3 autres, de la 48e à la 72e heure pour 3, soit 10 aggravations observées

Tableau XVIII - Etat neurologique -

	Clinique anormale d'emblée	R.A.S. à l'entrée	Aggravations					L.C.R.		
			Total	<H24	H26 H48	H48 H72	>H72	Total	>5000 GR /mm3	Normal
H.I.V.	6	12 (+2 non estimés	12	4	3	3	2	15 (+4)	13 (6 post mortem)	6 (4 sanglantes ensuite)
Témoins	1	19	5	0	0	0	5	3	0	1 (2 méningites)

avant H72. Les 2 derniers n'ont alarmé qu'au 5e jour. Cliniquement il s'agissait :

- soit de l'apparition de manifestations convulsives (4 cas) à type de clonies des membres, ou de signes oculaires anormaux, avec secousses palpébrales ou fixité du regard, accompagnés ou non de coma ou d'absence de réactivité et d'hypotonie. Ce dernier type de constatation étant fait seule chez 7 malades, l'heure exacte d'apparition de cet état étant souvent difficile à préciser. Chez le 12e malades des bradycardies isolées ont seules été constatées.

Chez les témoins, on a observé 5 cas d'aggravations secondaires : aucune avant la 72e heure de vie, 1 au 5e jour, et 4 après le 6e jour. Elles ont été imputées 2 fois à des méningites, une fois aux conséquences d'un arrêt cardiaque accidentel.

Au total : outre la tendance à des anomalies plus fréquentes (quoique non significativement) à l'entrée des H.I.V., il existe très fréquemment, dans notre série de H.I.V., chez les malades estimés normaux à leur entrée, une aggravation franche avant la 72e heure de vie, après un intervalle "libre" plus ou moins long.

Aucun malade de la série témoin n'a présenté d'aggravation clinique analogue à la même période. La différence sur ce point est très significative (10 sur 12 et 0 sur 19).

L'étude du liquide céphalo-rachidien (L.C.R.) a été faite chez 15 malades de la série H.I.V., en raison des inquiétudes qu'inspirait leur état, contre 3 témoins. Sur les 15, 4 ont eu 2 P.L., portant à 19 le nombre des résultats.

Sur les 11 malades ayant eu une seule ponction lombaire, 9 avaient un liquide sanglant (soit macroscopiquement, soit présence de plus de 5000 globules rouges par mm3). 2 de ces 9 examens ont été faits aussitôt après le décès des enfants. 2 enfants enfin avaient un L.C.R. normal (à H12 et J5).

Les 4 malades ayant eu 2 P.L., ont eu la 1ère peu de temps après leur entrée, et la 2e post mortem. La 1ère était normale, la 2e a ramené du sang pur incoagulable chez les 4.

Aucune des 3 P.L. des témoins n'a été sanglante.

Le trop petit nombre de P.L. dans la 2e série a empêché de faire des calculs statistiques sur ce point.

Des enregistrements électro-encéphalographiques (E.E.G.) ont été faits chez 10 malades, dans les 2 groupes (tableau XIX) :

- Dans la série H.I.V., un tracé était normal (à J2) contre 5 chez les témoins.

- Des aspects électriques particuliers, les pointes positives rolandiques (P.P.R.) ont été notés chez 8 enfants sur 10 de la 1ère série, contre 2 sur 10 dans la seconde.

Parmi les 8 enfants de la 1ère, 5 n'ont eu qu'un enregistrement. Un autre avait, au 8e jour de vie des signes de crise électrique associés à des P.P.R. Les 3 derniers malades ont eu 2 tracés : 2 malades avaient les mêmes aspects de P.P.R. sur les 2 (à J2 et J5, et J3 et J9); le 3e avait un tracé très pauvre, au cours d'un coma, à la 46e heure de vie, et a eu ensuite des P.P.R., au 6e jour.

Le 9e enfant de ce groupe n'a eu qu'un tracé, très pauvre et hypoactif, au 5e jour de vie, sans P.P.R. évidentes.

Chez les témoins, 2 enfants ont présenté ces aspects de P.P.R. :

- 1'un (n° 6) avait un tracé sans P.P.R. à J1, en présentait quelques unes à J7 et J11, ayant disparu définitivement sur les enregistrements ultérieurs.

- le second (n° 23) avait quelques P.P.R. discrètes à J13, ayant disparu sur les tracés faits par la suite.

7 malades de cette série ont présenté de discrètes anomalies E.E.G. tardives, sans P.P.R. à aucun moment.

g) Date des décès dans la série H.I.V. - tableau XX

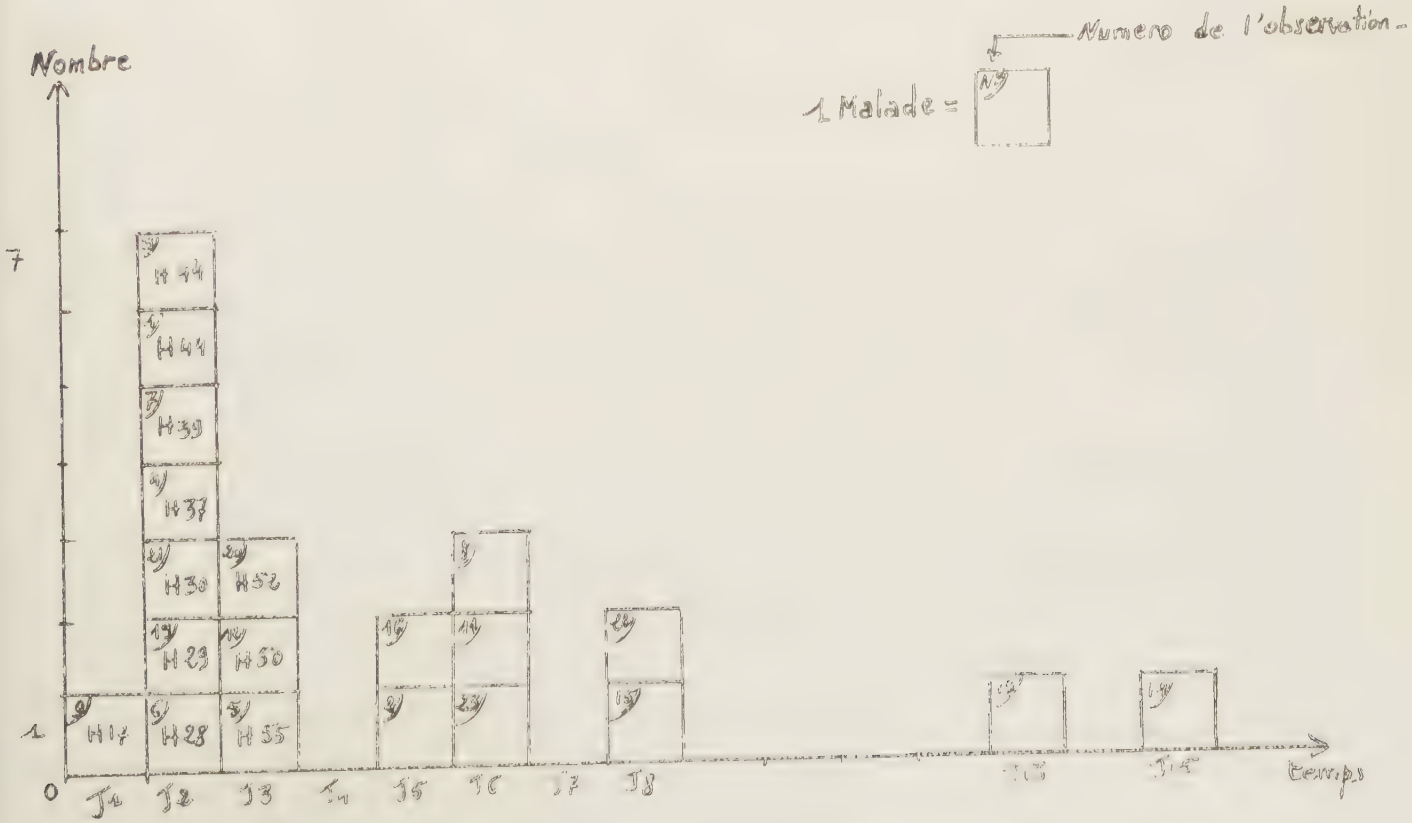
Un seul décès est survenu avant la 24e heure de vie, 7 de la 24e à la 48e heure, 3 de la 48e à la 72e heure. La moitié du groupe de ces enfants est donc décédée avant la 72e heure suivant la naissance.

Les dates de morts des survivants s'étagent ensuite jusqu'au 15e jour (5 décès aux 5e et 6e jours), la durée des survies étant en partie fonction des efforts de réanimation poursuivis.

Tableau XIX - E.E.G. -

	Non fait	Normal	P.P.R.	Tracé hypoactif
H.I.V.	10 malades	1	8	2 (1 a ensuite des P.P.R.)
Témoins	10 malades	5	2	0

Tableau XX - Date de décès des HIV



h) Résumé des constatations faites - tableau XXI

Le tableau XXI récapitule les différentes constatations faites dans les 2 groupes d'enfants, en ne retenant que celles pour lesquelles des différences sont apparues entre les groupes.

5 données sont réunies dans la partie gauche du tableau, portant sur les 48 premières heures :

1) l'existence d'anomalies cliniques à l'entrée,
2) l'existence d'une hypothermie inférieure à 34°,
3) l'existence d'une pression aortique moyenne anormalement élevée, ou basse,
4) l'existence d'une acidose inférieure à pH 7,10 à l'entrée,
5) l'existence d'une acidose inférieure ou égale à pH 7,10, au cours des 48 premières heures.

3 enfants sur les 20 H.I.V. ne présentent aucun de ces éléments, 5 en ont un, 7 en ont deux, 2 en ont trois, et 3 en ont quatre ou plus. Dans la série témoin, 11 enfants n'en ont aucun, 6 en ont un, 3 en ont deux et aucun plus de 2.

Dans la partie droite du tableau, sont rassemblées les constatations faites au cours des hospitalisations des enfants, différentes dans l'une et l'autre série :

1) Etat neurologique anormal,
2) Existence d'apnées,
3) Existence de bradycardies,
4) L.C.R. sanglant,
5) Présence de PPR à l'E.E.G.

Tous les enfants de la série H.I.V. présentent au moins un de ces signes, alors que 10 témoins n'en ont aucun. Sept enfants de la 1ère série en ont 3, contre un témoin, et 6 plus de 3 contre 0 témoin.

La dernière colonne, à droite réunit l'ensemble des constatations faites :

- Aucun enfant de la série H.I.V. n'a aucun des signes constituant cet ensemble, contre 6 témoins.

- 11 enfants de la 1ère série en ont 5 ou plus (3 en ont 5 et 8 en ont 6 ou plus de 6), contre 0 témoin,

- 19 de la 1ère série en ont au moins 3, contre 3 de la 2e.

Les calculs statistiques effectués par la méthode du test t montrent :

- que la différence entre les 2 séries est très significative en ce qui concerne les signes recueillis au cours des 48 premières heures (moitié gauche du tableau et colonne de total 1), avec p inférieur à 0.001.

- que la différence est également très significative pour les signes réunis à droite du tableau et l'est encore plus en additionnant l'ensemble des constatations faites (p inférieur à 1.10^{-9}).

Cet ensemble symptomatique présente donc une très bonne correlation avec l'existence d'une H.I.V.

TABLEAU XXI

HIV (n°s)	ANOMALIE CLINIQUE à L'ENTRÉE	T.° < 34°	P aortique anormale	PH entrée < 7,10	PH < 7,10 (< H48)	CLINIQUE neuro ↓	CLINIQUE apnée ↓	Π	LCR sanglant	EEG [PPR]	TOTAL colonne 1	TOTAL colonne 2	TOTAL (1+2)
1					+	+		+	+			+ + +	4
2			+	+	+	+		+	−	+	+ − + −	− + +	6
3					−		+	+	−		+	+ + −	4
4		+			+			+			+ +	+	3
5	+						+	+	+	+	+ +	− − + − +	7
6	+	+	+	+	+	−	+	+	+		+ + + +	+ + + +	8
7	+		+		+		+		+		+ + +	+ + +	6
8						−		+		+		− + +	3
9	+		+	+	+	+		+			+ + + +	+ +	6
10		+	+		+	−			−	+	+ + + +	+ +	6
11					+	+	+	+	+		+	+ + + +	5
12		+	+				+	+	+	+	+ +	+ + + +	6
13		+				+				+	+	+ +	3
14						+				−		+	1
15			+		+	−		+	+	+ (plt)	+ +	+ + + +	6
16		+	+					+	−		+ +	+ −	4
17			+		+			+	+	−	+ +	+ + +	5
18			+			+		+			+ +	+ +	4
19						+	+		+			+ − +	5
20		+						+		+	+	+ + +	5

20 malades

1 80 15

TÉMOINS (n°)	ANOMALIE CLINIQUE à L'ENTRÉE	t° < 34°	P. AORTIQUE anormale	PH entrée < 7,10	PH < 7,10 (< H48)	CLINIQUE neuro apnée	TT	LCR sanglant	EEG [PPR]	TOTAL Colonne 1	TOTAL Colonne 2	TOTAL (1+2)
20 malades												
1				+		+				-	-	2
2	+					+	+	-	-	+ +	+ +	1 :
4									-			
5						+			-		-	
6					- -		+		+	-	+ -	
8			-		-				-	+ -		
9												
10										+		
11					-	+	+		-	-	- -	
12												
13							+				+	
16												
17										+		
18			+									
19										-		
21			-				+	-	-	-	-	
22							+				-	
23							+		+		-	
24			+					-		+ +		
25							+		-		+	

- colonne 1 = $p < 0,001$
- colonnes 1 et 2 = $p < 1.10^{-9}$

V - COMMENTAIRES

1. Introduction - Evolution ultérieure dans la série témoin.

Il importe pour la discussion des résultats d'indiquer l'évolution neurologique observée chez les enfants survivants.

Le malade n° 2 (B...), déjà signalé comme seul de la série témoin à avoir présenté des signes cliniques anormaux avant et lors de l'admission, a vraisemblablement présenté une méningite à pyocyaniques, au 7e jour de vie (mouvements anormaux, pauses respiratoires répétées, L.C.R. : hypercellularité et hyperalbuminorachie, culture négative, mais pyocyaniques dans tous les prélèvements bactériologiques périphériques). Dans les semaines et les mois suivants, un retard psychomoteur a été constaté chez lui, ainsi qu'un strabisme, à 20 mois. Ces anomalies peuvent être imputables à la méningite. Mais celle-ci n'est pas absolument prouvée, et l'hypothèse d'une hémorragie intraventriculaire minime, associée peut être, reste à discuter. Cet enfant présentait d'ailleurs plusieurs des éléments que nous avons fréquemment retrouvés dans le groupe des H.I.V. :

- anomalies neurologiques à l'entrée (7 jours avant la discussion d'une méningite),
- hypothermie (35°),
- Acidose à l'entrée (7,17) et au cours des 48 premières heures (7,01 à H5),
- Pression aortique basse (29 à H24).

Les 2 enfants de cette série à avoir présenté des pointes rolandiques positives (cas n° 6 : P.P.R. à J7 et J11 ayant ensuite disparu; et cas n° 23 : P.P.R. discrètes à J13) ont présenté une évolution assez semblable : Tous les deux ont eu une croissance excessive de leur périmètre crânien, initialement, avec disjonction des sutures et une hypotonie persistante de la nuque.

Par la suite ces signes évoquant une hypertension intracrânienne ont spontanément regressé, tandis que les acquisitions motrices et l'éveil paraissaient se normaliser progressivement.

A l'âge de un an, il persistait chez le 1er de discrètes anomalies neurologiques, tandis que le 2e était jugé normal. L'hypothèse ici encore d'une H.I.V. très minime, ou d'une hémorragie de la zone germinative non rompue semble pouvoir être discutée. Elle le sera au chapitre de l'E.E.G. Elle rendrait compte, aussi du nombre

élevé de signes totalisés par ces 2 malades, dans le tableau récapitulatif (3 et 2).

Parmi les 17 autres malades :

7 enfants ont été revus régulièrement en consultation dans le service,

. 5 sont normaux,

. 1 présente un retard psycho-moteur modéré,

. 1 parait normal sur le plan de son éveil, mais présente un syndrome de Little, diagnostiqué à 14 mois.

10 enfants n'ont pas été suivis dans le service :

. 9 étaient estimés normaux neurologiquement à leur sortie, généralement au terme corrigé de 40 à 42 semaines,

. 1, porteur d'anomalies neurologiques jugées discrètes à la sortie, a présenté, à 2 mois 1/2 un état de mal convulsif et une fausse route alimentaire, ayant laissé des séquelles psychomotrices importantes, selon les renseignements obtenus auprès du service de pédiatrie de province dans lequel il avait été admis.

En résumé -

Dans la plupart des cas, l'hypothèse de départ, selon laquelle les enfants survivants étaient probablement indemnes de H.I.V., parait vraisemblable (17 cas sur 20). Dans quelques cas (3) elle parait discutable et peut être mise en doute, en raison des anomalies neurologiques constatées, à l'origine desquelles l'H.I.V. ne peut être formellement exclue. Il est d'ailleurs connu que l'H.I.V. peut parfois s'accompagner d'une survie :

- soit de courte durée : Larroche (1974 n° 22) a montré parmi 150 enfants atteints de H.I.V., la survenue au cours d'une survie de une à quelques semaines, d'une hydrocéphalie post-hémorragique, avec décès ultérieur et diagnostic anatomo-pathologique de H.I.V.

- soit plus longue, et le diagnostic de H.I.V. n'est alors qu'un suspicion chez des enfants survivants avec des séquelles neurologiques (Iowbin, 1970 n° 35).

C'est avec ces réserves sur la méthodologie utilisée dans notre série présentes à l'esprit que nous allons entreprendre l'analyse détaillée des résultats et leur comparaison avec les données de la littérature.

2. Analyse des résultats

Nous les analyserons et les discuterons selon le même plan que celui de leur exposé.

a) Histoire des premières heures de vie avant l'entrée

Les circonstances d accouchement sont semblables dans notre série de H.I.V. et dans celle des témoins. On remarque dans les deux groupes un nombre assez important d'acccuchements par le siège, ce qui va contre l'hypothèse formulée par Schwartz (1961, n° 31) puis par Gruenwald (1951, n° 15) qui font jouer à la présentation céphalique un rôle étiologique majeur pour l'H.I.V. par la différence de pression appliquée au corps de l'enfant et à sa tête en voie d'expulsion . Dans la série étudiée par Mme Amiel (1964, n° 1), il n'y avait pas non plus de circonstances obstétricales différentes entre une série H.I.V. et une série témoin, d'âge gestationnel et poids identiques.

Les indices d'Apgar indiqués dans les deux séries ne confirment pas non plus la notion d'un état plus précaire à la naissance chez les enfants atteints (ultérieurement ?) de H.I.V. que chez les autres. Au contraire, Amiel (1961, n°1), Toubin (1970, n° 35) et aussi Ross (1965, n° 29) trouvent plus fréquemment des Apgar inférieurs à 4 chez ces malades. Harcke (1972, n° 16) comme nous, ne trouve pas de différence à la naissance.

Sur ces deux critères, on peut donc conclure que dans notre série, il n'existe pas de circonstances obstétricales particulières ni de signes de souffrance néo-natale immédiate, chez les enfants atteints de H.I.V. ; donc pas de signes évidents d'anoxie anté, per, ou immédiatement post natale contrairement à ce que de nombreux auteurs ont suggéré (Schwartz, 1961, n° 31 - Grontöft, 1953, n° 14 - Ross, 1965, n° 29).

Par contre le rôle possible d'une anoxie post natale un peu plus tardive, de l'ordre de quelques heures ne peut être écarté ici. De nombreux auteurs (Harcke, 1972, n° 16 - Cole, 1974, n° 8 - Harrison, 1968, n° 17) ont en effet tiré argument de l'association fréquente : maladie des membranes hyalines (M.M.H.) - hémorragie intra ventriculaire (H.I.V.) pour accorder un rôle étiologique important

à une telle hypoxie post natale, causée par la maladie pulmonaire. Pour Fedrick et Butler (1970, n° 11) cette association ne serait cependant que fortuite, en raison de la grande fréquence de chacune des deux atteintes chez les prématurés. Quoiqu'il en soit la fréquence de l'association M.M.H. + H.I.V. ne peut être mise en doute chez les enfants de moins de 35 semaines, comme en témoigne notre série. La raison de cette association peut par contre prêter à discussion, comme nous le verrons.

Enfin des signes cliniques anormaux ont été constatés avant l'entrée, dans un assez petit nombre de cas de la série H.I.V., montrant qu'il existe le plus souvent un intervalle libre, sans signes anormaux chez les enfants atteints de H.I.V. comme l'ont également indiqué Amiel (1964, n°1) et Ross (1965, n° 29). Tout ceci nous semble confirmer l'hypothèse faite par de nombreux auteurs d'un saignement intra-cérébral post natal (quelques heures après la naissance). Les études par marquage isotopique des globules rouges (Tsiantos et Coll. 1974, n° 36) paraissent d'ailleurs prouver ce fait et fixent l'heure moyenne du saignement.

b) A l'admission dans le service

L'heure d'entrée, analogue dans les 2 séries, ne permet pas d'indiquer que le retard éventuel à l'admission de ces malades joue un rôle dans la survenue des hémorragies. Toutefois le petit nombre d'enfants entrés après 18 heures de vie n'autorise pas de comparaison statistique, et interdit de conclure que ce facteur n'intervient pas.

Les hypothermies rencontrées beaucoup plus souvent dans notre série H.I.V. que chez les témoins paraissent un élément intéressant.

De nombreux auteurs ont insisté sur les rapports entre l'hypothermie des nouveaux nés et le taux de mortalité néo natale (Mersman, 1971, n° 26 - Schafmeister, 1972, n° 30). D'autres, (Chadd, et Gray, 1972, n° 6) ont établi une relation entre l'hypothermie, et la mortalité avec H.I.V. : en effet, sur 19 nouveaux nés de 35 semaines d'âge gestationnel moyen, présentant une hypothermie inférieure ou égale à 34°, ils observent 7 décès, avec 6 autopsies montrant 3 H.I.V., le 7e malade n'ayant pas été vérifié, mais étant également suspect d'H.I.V. Sur 19 témoins de même âge gestationnel, ayant une température à 35° ou plus, ils n'observent qu'1 décès. L'hypothèse étiopathogénique invoquée par eux est celle d'une coagulation intravasculaire disséminée induite par le froid (Johnanson, n° 19) suivie d'une H.I.V. ou moins vraisemblablement selon eux, d'une H.I.V. provoquant une hypothermie et un état de choc.

Comme nous l'avons vu, vien dans notre série, n'est en faveur de l'intervention d'une coagulation intravasculaire comme cause d'H.I.V. Mais quelle que soit sa signification, il apparait que l'hypothermie est un élément important du tableau des H.I.V. précédant peut être l'hémorragie étant donnée sa précocité, l'heure moyenne de survenue du saignement estimée par marquage isotopique paraissant plus tardive (Dyer, 1973, n° 10 - Tsiantos et Coll., 1974, n° 36). Nous n'avons pas par contre mis en évidence d'hyperpyrexies plus fréquentes chez les H.I.V., contrairement aux résultats de Pomerance (1973, n° 28).

L'examen clinique d'entrée confirme les renseignements anamnestiques sur la période antérieure. Sans qu'il existe de différence significative, on constate un peu plus fréquemment un état alarmant à l'entrée des enfants de la série H.I.V. Les malades présentant de tels états sont souvent ceux qui ont en même temps une hypothermie intense. C'est notamment le cas du malade de cette série entré très tard (H41) et celui d'un malade ayant présenté une grande souffrance per natale (procidence d'une main).

Cependant, ces faits sont loin de représenter la majorité des cas, dans laquelle, au contraire, les enfants de la série H.I.V. ne se différencient en rien à l'entrée de ceux de la série témoin. Une telle pauvreté symptomatique initiale est retrouvée dans les études de Mme Amiel (1964, n° 1), de Fedrick et Butler (1970, n° 11), et de Ross (1965, n° 29), chez certains malades.

La première trouve, comme nous, un intervalle libre asymptomatique, de 24 à 36 heures, qui lui parait évocateur de H.I.V. lorsque survient une aggravation de l'état neurologique de l enfant au terme de ce délai. Cependant, la fréquence de cette constatation n'est que de 1/3 des cas selon cet auteur ; alors que celle-ci a été faite chez les 3/4 des malades de notre série.

De même Fedrick et Butler ne notent l'existence de signes anormaux (accès de cyanose) chez les enfants atteints de H.I.V. que dans 1/3 des cas, et de signes neurologiques que dans 6 pour 100 des cas.

L'étude des gaz du sang à l'entrée aurait pu prouver l'existence de l'anoxie post natale plus ou moins précoce que certains auteurs invoquent comme cause principale ou adjuvante de l'H.I.V. ainsi que nous l'avons vu plus haut. En fait, dans notre série les PaO2 sont identiques dans les 2 groupes et l'hypoxie ne parait donc expliquer à elle seule ni la fréquence de l'association M.M.H. + H.I.V., ni la survenue de l'H.I.V. Comme nous n'avons pas mis en évidence non plus de souffrance foetale en cours de travail plus fréquente, ni d'indices d'Apgar plus bas, à la naissance, nous constatons que la notion d'anoxie per ou post natale n'apparait pas évidente dans notre série d'HIV.

L'hypercapnie précoce ne parait pas non plus jouer de rôle. Par contre l'acidose est un peu plus souvent importante dans les pre-

mières heures chez les H.I.V. que chez les témoins ; sans qu'on puisse en tirer de conclusions. Il s'agit d'acidoses métaboliques ou mixtes.

En résumé : l'ensemble des renseignements obtenus concernant la naissance et la période immédiatement post natale (6 à 8 premières heures) conduit à penser que dans la plupart des cas, l'H.I.V. :

1) ne s'est pas encore produite à ce moment, ce qui est en accord avec les résultats de travaux datant le saignement par méthodes isotopiques.

2) que ses causes ne comportent pas d'hypoxie per ou immédiatement post natale de quelque origine qu'elle soit (cependant, une grande souffrance foetale peut-elle être une cause, heureusement rare, de H.I.V., à elle seule ? cf. 1 cas de notre série).

3) qu'il existe enfin une correlation significative entre grande hypothermie précoce et H.I.V. L'hypothermie est-elle une cause favorisante de l'H.I.V. ? (ou moins vraisemblablement un signe précoce d'H.I.V. en train de se produire ?).

c) Constatations faites au cours du séjour des enfants.

1) Mesure de la pression aortique moyenne.

Des différences significatives en ce qui concerne cette mesure, existent entre les 2 séries ; pour les pressions moyennes basses et pour les pressions considérées comme anormales car trop hautes ou trop basses. Les variations de pressions aortiques moyennes paraissent plus rapides et plus importantes chez les H.I.V. que chez les témoins.

En dehors des valeurs trouvées par Bucci (n° 5) chez le nouveau né prématuré les résultats de telles mesures n'ont pas été publiées jusqu'ici dans des séries de H.I.V.

Toutefois l'existence de perturbations hémodynamiques importantes chez les malades a été affirmée par de nombreux auteurs (Larroche, 1964, n° 21 - Towbin, 1970, n° 35 - et Cole, 1974 n° 8 notamment) se fondant sur des arguments indirects.

Le rôle d'une stase veineuse a été depuis longtemps souligné par Melle Larroche à partir de ses constatations anatomo-pathologiques.

De même Towbin explique l'existence des thromboses veineuses et hémorragies cérébrales constatées ; par l'hypoxie foetale, qu'il suppose évidente, responsable d'une insuffisance circulatoire et d'une congestion veineuse globale.

L'explication proposée par Cole, à partir d'une étude portant sur des prématurés de 28 semaines d'âge gestationnel et de 1077 g. en moyenne, atteints le plus souvent de maladie des membranes hyalines, est assez proche de la précédente pour ce qui est du primum movens des troubles selon elle : l'hypoxie et l'acidose par leur action myocardique, entraineraient une insuffisance cardiaque aigüe, une élévation de la pression veineuse et de la pression capillaire, responsable de l'H.I.V.

Dans aucune de ces études ne figure la mesure systématique des pressions artérielles et veineuses, qu'il serait souhaitable de réaliser de façon continue au cours des premières heures de vie de ces enfants, sur des séries importantes.

La seule étude de la pression aortique moyenne menée dans notre série, a toutefois l'intérêt de montrer qu'une grande instabilité hémodynamique parait exister chez ces malades, très précocément,

à distance du décès le plus souvent. Mais il est impossible d'affirmer qu'il s'agit d'un signe spécifique plutôt que d'un témoignage de l'état plus grave de ces enfants par rapport aux témoins. L'heure de ces mesures, comparée à l'heure moyenne du saignement obtenue par marquage isotopique, conduit cependant à penser que les modifications hémodynamiques générales précèdent l'H.I.V.

2) Evolution des gaz du sang au cours de l'hospitalisation.

L'étude très soigneuse des modifications de gaz du sang au cours des soixante douze premières heures de vie (pendant lesquelles se manifestent la quasi totalité des H.I.V.) avait paru à priori très intéressante à réaliser.

La vasodilatation cérébrale avec augmentation du débit sanguin au cours de l'hypercapnie (stimulus CO2) et de l'hypoxie, la vasoconstruction cérébrale avec baisse du débit au cours de l'hyperoxie, sont bien connues (Mamo et Seylas, 1971, n° 24 - Kennedy, 1971, n° 20 - SkinhøJ., 1969, n° 34 - E. Betz, 1969 n° 3).

Pour certains auteurs (SkinhøJ., E. Betz) le pH extra cellulaire serait le régulateur commun du diamètre des vaisseaux corticaux

. l'augmentation du débit observée dans l'hypercapnie comme dans l'hypoxie s'expliquant par l'acidose extra cellulaire cérébrale commune aux 2 situations.

. le pH étant influencé par le pH artériel :

- dans le même sens lors d'une acidose respiratoire par inhalation de CO2,

- inversement, après injection de bicarbonate de soude, entrainant une élévation du pH artériel, et une baisse initiale du pH extra cellulaire cérébral avec augmentation du débit sanguin, en raison de la diffusion rapide du CO2 du sang vers le milieu extra cellulaire, pauvre en tampon dont il abaisse le pH (le Na diffusant plus lentement).

Selon ces différentes notions théoriques et expérimentales, on pouvait donc imaginer qu'une augmentation permanente de débit sanguin dans des zones fragiles au cours d'une hypercapnie par exemple ; ou la succession d'hypoxies, hyperoxies, hypercapnies, hypocapnies, causant de fréquentes et brusques variations des débits sanguins, pouvaient être responsable en tout ou partie de l'H.I.V., au cours de la maladie des membranes hyalines, expliquant la fréquente association des 2 types de lésions. Sur ces points, notre étude a été assez décevante.

En effet, il n'est apparu aucune différence significative, portant sur la fréquence ou l'importance des hypoxies ou des hypercapnies, entre les 2 séries.

Tout au plus remarque-t-on une légère tendance à des hypoxies

accompagnées d'acidoses plus fréquentes dans la série H.I.V.
Aucune différence n'apparait en ce qui concerne les hypercapnies.

Une différence très significative existe par contre entre les 2 séries, pour les acidoses inférieures à 7,10 avant H48, nettement plus fréquentes parmi les H.I.V. Il s'agit d'acidoses métaboliques ou mixtes presque toujours.

La signification de ce fait doit être discutée :

. sur le plan théorique ; est-il vraisemblable de penser que les injections de bicarbonate faites à ces malades en acidose métabolique pourraient par le mécanisme d'aggravation initiale de l'acidose extra cellulaire cérébrale invoqué plus haut, augmenter encore les risques de modifications brusques du débit sanguin cérébral ? (il faut noter toutefois que les injections de bicarbonate sont toujours faites en 30 minutes au moins, chez nos malades),

. sur celui de la signification réelle de cette observation, la survenue du décès en moyenne peu de temps après la constatation de ces acidoses, indique-t-elle qu'il s'agit seulement d'état pré-terminaux, et que l'observation est de peu de valeur ?

. des études sur des séries plus nombreuses de cas, portant sur les rapports entre modifications importantes de l'équilibre acide-base dans les premières heures de vie, et fréquence des H.I.V. seraient utiles pour tenter de préciser les faits.

Sur tout ce problème du rôle possible, mais non démontré dans notre série pour PaO2 et Pa CO2, des anomalies des gaz du sang dans la survenue des H.I.V., rappelons pour terminer que la mise en évidence de différences statistiquement significatives entre les séries est rendue difficile du fait de la réduction progressive du nombre des malades dans la série des H.I.V.

3) Bradycardies, apnées, accidents pulmonaires

Il faut distinguer les accidents pulmonaires brutaux comme les pneumothorax par exemple, à priori susceptibles de jouer un rôle par l'hypoxie et l'hypercapnie brusques qu'ils entrainent, des apnées et bradycardies. Celles-ci, contemporaines d'un accident pulmonaire n'ont valeur que de signe complémentaire. Isolées, sans problème ventilatoire apparent, leur étude peut être intéressante comme recherche d'un symptome d'H.I.V., à rapprocher sans doute des manifestations convulsives. Nous avons vu que, dans notre série, il n'y a pas plus d'accident pulmonaire chez les H.I.V. que chez les témoins, ce qui confirme indirectement l'absence de correlation entre hypercapnie et H.I.V.

Les résultats de l'étude des bradycardies inférieures à 100 par minute, précoces (avant H70) survenues plus de 6 heures avant le décès, ainsi que celle des apnées aux mêmes périodes paraissent plus intéressantes. Il existe en effet chez les H.I.V. une fréquence beaucoup plus grande de ces signes, que l'on peut donc estimer évocateurs de ce type de lésions cérébrales sans que l'étude réalisée permette de connaitre leur degré de spécificité; ne peuvent se rencontrer lors d'autres circonstances pathologiques graves?

De nombreux auteurs ont insisté sur la fréquence des apnées (Amiel, 1964, n° 1 - Ross, 1965, n° 29) et des accès de cyanose (Fedrick et Butler, 1970, n° 11) comme signe d'H.I.V. (ces accès sont peut être aussi le témoignage d'apnées). Dans notre série, la mesure des gaz du sang a toujours été faite quelque temps après les apnées, expliquant sans doute l'absence d'hypoxies nombreuses que l'on s'attendait à trouver à ces moments.

Les bradycardies inférieures à 100 par minute pendant quelques secondes ou dizaines de secondes, au cours d'apnée, ou isolées, sous ventilation artificielle, notamment, détectées par la surveillance électronique continue du rythme cardiaque de ces malades, paraissent d'un intérêt au moins aussi grand. L'existence de ce signe est également retrouvée par V. Cole (1974, n° 8) chez 10 malades, sur 26 H.I.V. et par Tsiantos (1974, n° 36).

4) Etude de l'hématocrite

La notion de chute de l'hématocrite trop importante d'un jour à l'autre, au cours des 4 premiers jours surtout, chez les enfants présentant une H.I.V. est considérée comme de valeur diagnostique de cette pathologie, depuis longtemps déjà, dans le service du Professeur Minkowski.

W.A. Blanc (n° 4) attribue également de la valeur à cette chute, qu'il trouve maximale au 4e jour de vie, ainsi que Tsiantos et Col. (1974, n° 36).

Dans notre série, les jours choisis pour la comparaison des valeurs d'hématocrite enregistrées, ont varié, en fonction des transfusions de sang ou des exsanguino-transfusions reçues par les enfants. Les valeurs successives mesurées à 24 heures d'intervalle retenues pour notre étude. ont été celles entre lesquelles aucun apport de sang n'avait eu lieu. Chez la moitié des malades environ les chutes mesurées selon ces critères se sont révélées supérieures à 6 % d'un matin à l'autre.

Le calcul statistique a confirmé la notion de chutes plus importantes dans la série H.I.V. et donc la valeur diagnostique de ce signe, en l'absence de saignement extériorisé l'expliquant autrement.

Il faut noter que les transfusions et exsanguino-transfusions antérieures aux mesures ont été plus fréquentes dans la série H.I.V.

5) Etude des syndromes hémorragiques cliniques et des anomalies de l'hémostase.

Dans notre étude, aucune différence n'apparait sur ces plans entre les 2 groupes. Il n'y a, dans la série H.I.V., pas de saignements ni d'anomalies de l'hémostase plus fréquentes.

Ce résultat est en accord avec les résultats préliminaires d'un essai prospectif de traitement prophylactique des H.I.V. par exsanguino-transfusion de sang frais chez les enfants atteints de M.M.H. avec comparaison à une série témoin non traitée, entrepris dans le service du Professeur Minkowski. Aucune différence n'est en effet apparue entre les 2 groupes. On peut donc en conclure que, vraisemblablement, la correction par cet échange, des anomalies de l'hémostase fréquentes chez le prématuré en détresse respiratoire grave (Hurlet et Coll., 1974, n° 18) n'influe pas sur la fréquence de H.I.V.

Ces notions ne correspondent pas avec certaines données de la littérature.

Gray (1968, n° 12) chez des enfants de 33 à 36 semaines d'âge gestationnel, trouve une mortalité de 7 pour cent (1 cas sur 15), par H.I.V. chez ceux dont le thrombotest était inférieur à 10 %; et de 3 pour cent (3 sur 90) pour ceux dont les thrombotests étaient supérieurs à 10 %.

Il en déduit que le défaut de production des facteurs II, VII, IX et X chez ces enfants, responsable des thrombotests bas, est une cause favorisante du saignement intra-crânien.

A partir de cette hypothèse, il entreprend un essai prospectif de traitement par le plasma frais chez ces enfants, et obtient une chute de la mortalité par H.I.V. de 19 à 4 %, sur des séries d'âge gestationnel et de poids non précisés.

Toutefois, ces résultats très en faveur d'un rôle important de déficits de la coagulation dans la survenue des H.I.V., sont infirmés complètement par Waltl (1973, n° 38).

Celui-ci a étudié 2 séries d'enfants (80 en tout) pesant de 800 à 1750 grammes à la naissance. Il administre à l'un des groupes des facteurs II, VII, IX et X, et de la vitamine K1, I.M., comme Gray. Il observe alors 15 H.I.V. chez les enfants ainsi traités, contre 8 chez les témoins, et conclue que le traitement prophylactique proposé

par Gray ne prévient en rien la survenue de l'H.I.V. Ces résultats sont aussi confirmés par Chessels et Coll. (1972, n° 7), qui estiment très inconstantes, au cours des H.I.V., les anomalies de l'hémostase, bien qu'elles leur paraissent plus fréquentes que chez des enfants atteints de M.M.H. et survivant.

L'ensemble de ces travaux, comme notre étude, conduisent donc à penser que les déficits de la coagulation, fréquents chez les enfants en détresse respiratoire (facteur V souvent bas dans notre série) ne favorisent pas, en général, les saignements intracrâniens, à eux seuls.

6) Etat neurologique des enfants

La notion d'intervalle libre, souvent rencontrée chez nos malades (14 sur 20), comme celle d'une aggravation plus ou moins brusque au cours des premiers jours, sous la forme de manifestations convulsives à type de clonies des membres ou des doigts, et surtout de signes oculaires : fixité du regard ou secousses des globes ou des paupières, ou sous celle d'une absence de réactivité avec hypotonie font partie du tableau classique de l'H.I.V. du prématuré (Amiel, 1964, n° 1 - Ross, 1965, n° 29).

Dans notre série, la notion d'intervalle libre avec aggravation avant la soixante douzième heure de vie présente une correlation significative avec l'existence d'une H.I.V.

On rapprochera des manifestations convulsives, les apnées et bradycardies qui en réalisent sans doute des équivalents, et qui ont été étudiées plus haut.

L'utilité de la ponction lombaire comme moyen diagnostique de l'H.I.V. a été discutée par Mme Amiel (1964, n° 1). Pour elle, cet examen, montrant souvent un L.C.R. rouge cerise ou rosé, mais inconstamment, ne permet pas la distinction avec une hémorragie sous arachoïdienne, assez rare toutefois chez le prématuré en regard de la fréquence de l'H.I.V.

Dans notre série, deux enfants sur 15 ont eu une P.L. normale, au 5e jour pour l'un deux, montrant bien également le caractère inconstant de la présence de sang. La ponction lombaire apparait donc en conclusion comme un élément - non majeur - permettant de suspecter le diagnostic d'H.I.V. Elle ne le permet pas à elle seule, le plus souvent.

L'intérêt majeur de l'E.E.G., par contre a été récemment mis en évidence par les travaux de Mmes Dreyfus Brisac et Cukier à Port Royal.

Dans 36 cas de H.I.V. du prématuré, de 27 à 35 semaines d'âge gestationnel, des figures particulières, les pointes positives rolandiques (P.P.R.) ont été décelées chez 23 enfants, sans qu'on puisse affirmer la spécificité de ces figures, ni expliquer pourquoi 10 de ces enfants n'en ont pas présenté.

Dans notre série, la recherche de ces figures anormales, à partir des compte rendus faits par Mme Cukier pendant l'hospitalisation des enfants, a été réalisée systématiquement, dans les 2 groupes.

Nous avons vu que la présence de ces pointes positives rolandiques a été retrouvée chez 8 enfants sur 10 de la série H.I.V., contre 2 témoins sur 10, montrant une correlation significative entre P.P.R. et existence d'une H.I.V.

Les 2 enfants témoins ayant présenté ces figures E.E.G. anormales ont présenté des signes neurologiques anormaux au cours de leurs premières semaines de vie ; avec en particulier des signes d'hypertension intra-crânienne, une hypotonie axiale, qui ont ensuite regressé, tandis que l'éveil psycho-moteur, insuffisant au début, semblait se normaliser.

L'intégrité du système nerveux de ces enfants parait donc difficile à affirmer, rendant encore plus délicate l'interprétation des signes E.E.G. On peut seulement évoquer 2 hypothèses principales :

1. les P.P.R. peuvent s'observer en l'absence de lésions cérébrales, ou plutôt lors d'atteintes plus discrètes et de type différent des H.I.V. Elles ne sont donc pas spécifiques.

2. Les P.P.R. témoignent parfois d'H.I.V. très minimes, ou d'hémorragies de la zone germinative non rompues, compatibles avec une survie sans troubles neurologiques majeurs.

A l'inverse, un malade de la série H.I.V. avait un tracé E.E.G. normal à 2 jours de vie ; indiquant que les P.P.R. peuvent manquer, du moins à cette date. La plupart des P.P.R. sont en effet enregistrées vers le 4e jour de vie.

En conclusion : les pointes positives rolandiques, paraissent être un signe électrique de bonne valeur diagnostique lorsqu'il existe, mais ne parait pas absolument spécifique, et ne devrait donc pas à lui seul conduire à des modifications de comportement thérapeutique vis à vis de la détresse respiratoire. Des études de séries plus importantes sont nécessaires pour préciser la signification exacte de ces aspects.

7) Date des décès

Le maximum de décès observé dans notre étude aux 2e et 3e

jours après la naissance est en accord avec les données de la littérature sur ce point.

Les survies longues doivent être interprétées en fonction de la réanimation respiratoire appliquée à ces enfants.

d) Résumé des signes observés au cours des H.I.V. et commentaires

1) Signes négatifs

. Absence de circonstances obstétricales particulières,

. Absence de différence à la naissance entre H.I.V. et enfants survivants,

. Absence de preuve de l'existence d'une anoxie pré ou per natale, ou post natale favorisant l'H.I.V.,

. Absence de mise en évidence d'un rôle favorisant de l'hypercapnie. Rôle des acidoses répétées, à discuter.

2) Signes précoces d'alerte

La réunion des 5 arguments suivants est hautement significative d'un risque très élevé de H.I.V., à l'admission d'un malade:

. Anomalies cliniques précoces, vers H6 ou H8 à type d'absence de réactivité, d'hypotonie, de bradycardies, voire d'arrêts cardiaques inexpliqués, d'apnées,

. Hypothermie inférieure à 34°,

. Pression aortique moyenne anormale, trop basse le plus souvent, parfois élevée, et présentant ensuite des variations brusques, de contrôle difficile,

. Acidose majeure, métabolique ou mixte avec pH inférieur à 7,10 vers H6 ou H8,

. Récidive ou apparition de telles acidoses au cours des 48 premières heures, avec instabilité du pH sanguin témoignant sans doute de l'absence de contrôle de la cause de cette acidose.

3) Signes cliniques, biologiques et E.E.G. évoquant l'H.I.V. (indépendamment ou en association avec les précédents)

On peut estimer raisonnablement que ces signes sont postérieurs au saignement, , en raison de leur caractère plus tardif que les précédents. Il s'agirait donc ici du tableau de l'H.I.V. 3 des signes suivants sont le plus souvent rencontrés :

. Signes neurologiques à type de coma, d'hypotonie ou de manifestations convulsives en particulier oculaires, apparaissant après un intervalle libre de durée variable, pendant lequel rien n'alarmait, sur le plan neurologique,

. Apnées sans explications mécaniques et/ou bradycardies inférieures à 100 par minute, volontiers répétées ; dans les 72 premières heures le plus souvent. Ce type d'anomalies est à rapprocher des précédentes. La date de leur survenue est plus précoce que chez les survivants : des bradycardies et des apnées sont communément rencontrées, mais plus tardivement chez les prématurés qui survivent.

. Liquide céphalorachidien sanglant (plus de 5.000 globules rouges par millimètre cube). L'étude de l'albuminorachie et de la glycorachie n'a pu être faite en général, en raison des faibles quantités de L.C.R. prélevées.

. E.E.G. plat, hyporéactif et/ou surtout présence de pointes positives rolandiques du 3e au 5e jour surtout.

. Chute de l'hématocrite d'un jour à l'autre plus importante que normalement, en l'absence de saignement et de transfusion entre les 2 mesures, au cours des 4 premiers jours.

En particulier, une chute de l'hématocrite supérieure à 10 % en 24 heures, entre J2 et J4 constitue un argument diagnostique.

4) Signes négatifs

Absence de correlations entre syndrome hémorragique, ou anomalies biologiques de l'hémostase et H.I.V.

Au total L'ensemble du tableau clinique, biologique et électroencéphalographique tel qu'il se dégage de notre étude, comporte des éléments classiques, d'autres, discutés, d'autres de description récente au cours des H.I.V.

Les signes observés présentent une correlation significative avec la présence d'une H.I.V. Mais certaines remarques s'imposent à ce propos :

1) Il est impossible de tenir ces signes pour spécifiques de ces lésions ; faute d'avoir comparé les résultats de nos 2 séries avec une 3e, d'enfants atteints de M.M.H., décédés sans H.I.V., dans le but de s'assurer que les signes observés chez les H.I.V. ne sont pas identiques chez des enfants morts pour une autre raison. Cette remarque parait peu valable pour ce qui est des signes neurologiques par exemple, mais l'est peut être tout à fait en ce qui concerne les pressions aortiques moyennes ou les acidoses.

Une telle série d'enfants décédés sans H.I.V. n'aurait peut être toutefois amené aucune conclusion supplémentaire, en raison de son faible effectif (8 en 1 an). Dans la catégorie de malades étudiés, la plupart meurent avec une H.I.V.

2) Les signes notés chez les témoins comportent sans doute une part d'erreur en excès, dans la mesure où il est possible que certains d'entre eux (vraisemblablement entre 0 et 3 sur 20) n'aient pas été indemnes de H.I.V., bien qu'ayant survécu.

3) Peu d'éléments permettent de dater le ou les instants de survenue du saignement intra-crânien :

. per, voire anté natale pour quelques auteurs,

. des travaux récents utilisant des méthodes isotopiques ont prouvé la survenue habituellement post natale, en moyenne 38 heures après la naissance, de l'H.I.V., avec toutefois des écarts très importants autour de cette moyenne.

Dans notre série, quelques enfants ont présenté très tôt des signes alarmants : signes neurologiques, collapsus, hypothermie, acidose. Il est logique de penser que ces signes correspondaient à un saignement intra-ventriculaire s'étant déjà produit.

La plupart des malades au contraire, paraissaient normaux à l'entrée, presque toujours à une heure précoce de vie. Seules une hypothermie très importante, une pression aortique anormale, une acidose mal expliquée, étaient assez souvent présentes à ce moment, comme seul signe d'alarme. Ces signes précoces précédaient vraisemblablement l'hémorragie, le plus souvent. Aurait-il été possible par la prévention de l'hypothermie, la correction et le monitoring quasi permanent de la pression aortique et de l'acidose de prévenir le saignement intra-crânien ? Il parait évident, en tous cas, que l'apparition des signes neurologiques et E.E.G., aux 3e à 4e jour, indique que l'H.I.V. a eu lieu.

C'est donc au cours des 48 premières heures de vie que les efforts prospectifs doivent porter :

. prévention de l'hypothermie,

. correction et surveillance très rigoureuse des anomalies des gaz du sang (acidose),

. enregistrement de la pression aortique et aussi de la pression veineuse centrale pour tenter de préciser leurs anomalies

et de les corriger dans la mesure du possible,

. injection d'hématies marquées pour établir des correlations entre l'heure du saignement et les anomalies constatées par ailleurs.

Seule une hospitalisation aussi précoce que possible, en milieu spécialisé, sans attendre l'aggravation d'une détresse respiratoire, en surveillant très attentivement la température des enfants au cours du transport afin de les réchauffer si besoin, peut amener des progrès dans ce domaine.

VI - C O N C L U S I O N

Les prématurés nés avant la 36e semaine de gestation présentent souvent une détresse respiratoire néo-natale, la maladie des membranes hyalines, dont les techniques récentes de ventilation artificielle ont grandement amélioré le pronostic

Le pourcentage de survie des enfants des poids de naissance et des termes les plus faibles n'a cependant pas augmenté autant que celui des malades de poids et âge gestationnel plus élevés ; en raison de la fréquence chez les premiers, de l'association à cette pathologie pulmonaire, d'une atteinte cérébrale entrainant le décès, l'hémorragie intra-ventriculaire.

Nous avons étudié 2 séries d'enfants de poids de naissance et d'âge gestationnel comparable. Tous étaient atteints de maladies des membranes hyalines de gravité semblable, traitées par intubation trachéale et mise en pression positive expiratoire selon la méthode de Gregory. Tous les enfants de la 1ère série sont décédés, et l'autopsie a montré chez eux l'existence d'hémorragies intra-crâniennes, intra-ventriculaires.

Tous ceux de la 2e sont survivants, et l'on a admis comme hypothèse de travail, que, pour cette raison, ils devaient être indemnes de H.I.V.

Nous nous proposions par cette comparaison des 2 séries, de mettre en évidence tout ce qui différencie cliniquement et biologiquement les enfants ayant une H.I.V. de ceux qui n'en ont pas, au cours des premières heures d'une détresse respiratoire.

Les résultats ont permis :

1) de montrer l'absence de signes objectifs plus fréquents d'anoxie dans la série H.I.V. que dans la série témoin, qu'il s'agisse de souffrance per natale, appréciée sur les circonstances obstétricales, et l'évaluation de l'indice d'Apgar, ou post natale due à la maladie pulmonaire et appréciée sur les chiffres de pression partielle d'oxygène du sang artériel.

2) de mettre en évidence, au cours des 48 premières heures de vie correspondant à l'intervalle libre classique, chez les enfants décédés avec une H.I.V. :

. des hypothermies majeures à l'entrée,

. une instabilité hémodynamique,

symptomes précédant vraisemblablement le saignement intra-crânien.

. de grandes acidoses métaboliques ou mixtes,

. des bradycardies inférieures à 100 et des apnées,

de signification et d'heure de survenue par rapport au saignement plus douteuses.

3) de montrer que les syndromes hémorragiques et les anomalies biologiques de l'hémostase ne sont pas plus nombreuses chez les H.I.V. que chez les témoins, excluant un rôle étiologique majeur de ces phénomènes.

4) de préciser le tableau clinique : survenue plus ou moins brusque, vers le 3e à 4e jour, après un intervalle libre, de manifestations neurologiques à type de convulsions ou de coma.

. biologique : chute de l'hématocrite supérieure à 10 % en 24 heures, inconstante,

. L.C.R. sanglant dans la plupart des cas,

. Electro-encéphalographique : existence chez les H.I.V. d'aspects électriques anormaux, les pointes rolandiques positives, au 4e à 5e jour de vie.

Nous avons comparé les résultats obtenus aux données de la littérature :

- L'intervalle libre avant l'apparition de signes neurologiques aux 3e à 4e jour de vie est classique, de même que le liquide céphalo-rachidien inconstamment sanglant, que la chute de l'hématocrite, et que l'existence fréquente de bradycardies.

- L'existence des pointes rolandiques positives a été récemment décrite par Mme Dreyfus Brisac.

- Sur le plan de la physio-pathologie :

. l'anoxie tenue par beaucoup d'auteurs pour responsable de l'enchainement des faits menant au saignement intra-crânien, n'a pas dans notre série de rôle déterminant,

. L'hypothermie, constatée précocément chez certains de nos malades

décédés de H.I.V., précède sans doute celle-ci. Elle a été constatée par certains auteurs. Sa signification, et le mécanisme par lequel elle favorise peut être le saignement sont incertains.
. L'instabilité hémodynamique mise en évidence par enregistrement de la pression aortique moyenne au cours des premières heures de vie n'a pas été signalée jusqu'ic dans la littérature. Sa cause et sa signification exactes demeurent obscurs.

De nombreux auteurs ont par contre envisagé, à partir de constatations anatomo-pathologiques, l'intervention de modifications hémodynamiques globales avec hyperpression veineuse, comme cause de H.I.V. Des études de la pression veineuse centrale chez ces malades seraient souhaitable pour préciser les faits.

- Les acidoses récidivantes fréquemment rencontrées chez nos malades décédés accompagnent vraisemblablement les états de souffrance globale existant après survenue de l'H.I.V.

Enfin, nos résultats vont tout à fait contre l'intervention prédominante d'anomalies de l'hémostase dans la survenue des H.I.V., contrairement à certaines données de la littérature.

Une description clinique, biologique et E.E.G. plus exacte, une meilleure compréhension physio-pathologique des H.I.V. et des progrès dans leur prévention ne peuvent venir que du réchauffement et du transport aussi précoce que possible de ces petits prématurés en milieu spécialisé.

VII - B I B L I O G R A P H I E

1. AMIEL - (1964) - Biol. Neonat., 7, 57-75.
2. BESSON-LEAUD - (thèse 1974) - Faculté Cochin Port Royal (Paris V)
3. BETZ (E) - (1969) - Research on cerebral circulation - Vol. 30 de la série "Progress in brain research", Elsevier Ed.
4. BLANC - Am. J. of Dis. Child.
5. BUCCI
6. CHADD and GRAY - (1972) - Arch. Dis. Child., 47, 519.
7. CHESSELS and WIGGLESWORTH - (1972) - Arch. Dis. Child., 47, 564.
8. COLE - (1974) - Arch. Dis. Child., 49, 722.
9. CUKIER - (1972) - Revue E.E.G. - Tome 2, n° 3, 318-322.
10. DYER - (1973) - Journal of Nuclear Medicine - 14, 807-811, Nov. 1973
11. FEDRICK-BUTLER - (1970) - Biology of the Neonate - Vol. 15, n° 5-6 p. 267-290.
12. GRAY - (1968) - Lancet, 545, 1968.
13. GREGORY - (1971) - New England Journal of Medicine, Vol. 284, n° 24, 1333 - 1340.
14. GRONTOFT - (1953) - Acta Obstet. Gynec. Scand., 23, 308-334.
15. GRUNWALD - (1951) - American Journal of Obstetrical and gynecology, Vol. 61, n° 6, 1285-1292, Juin 1951.
16. HARCKE - (1972) - Journal of Pediatrics, 80, n° 1, p. 37, Janv. 1972
17. HARRISON - (1968) - Arch. Dis. Child., 43, 116.
18. HURLET BIRKJEN (A) - (1974), (à paraitre)

18 bis. HURLET BIRKJEN A. et Coll. - (1973) - Ped. Res. 1973, 7, 638.

19. JOHANSON - (1964) - Acta Physiologica Scandinavica, 60, 267.
20. KENNEDY - (1971) - Pediatric Research, 5, 659-667, 1971.
21. LARROCHE J.C1. - (1964) - Biol. Neonat., 7, 26-56.
22. LARROCHE J.C1. - (1972) - Biol. Neonat., 20, 287-299.
23. LEJEUNE J.A. - (Thèse 1973) - Créteil (Paris XII).
24. MAMO et SEYLAS - (1971) - Revue du Praticien, 25/11/1971).
25. MARTIN-BOUYER - (1972) - Nouvelle Presse Médicale - 1972, 33, 2183.
26. MERSMAN - (1971) - Monstschrift Kinderheit, 4, 119-450, Aug. 1971.
27. MINKOWSKI - (1958) - Etudes néonatales, 7, 1958.
28. POMERANCE - (1973) - Am. Journal Dis. Child., 126, 854, Dec. 73.
29. ROSS - (1965) - Am. J. Dis. Child., 110, 531, Nov. 1965.
30. SCHAFMEISTER - (1972) - Klin. Paed., 184, 490-494, Nov. 1972.
31. SCHWARTZ - (1961) - Birth injuries of the Newborn - Karger ed. (Basel)

32. SHENK - (1968) - Lancet, II - 1082, 1968.
33. SIMMONS - (1974) - New Eng. Journal of Medicine - July 4, 1974.
34. SKINHØJ. - (1969) - Research on cerebral circulation.
35. TOWBIN - (1970) - Am. Journal of Diseases Child., 119, Juin 1970.
36. TSIANTOS et Coll. - (1974) - Journal of Pediatrics, 85, n° 6, 854-859
37. VALDES DAPENA - (1970) - Journal of Pediatrics, 77, 366.
38. WALTL - (1973) - Lancet, 5, 1284-1286, 9.6.1973.
39. ZWETNOW - (1969) - in Research on the cerebral circulation, vol. 30 de "Progress in brain research", Elsevier Ed.

Vu le Président de Thèse

Signé : A. Minkowski

Vu le Doyen de la Faculté

Signé : F. Delbarre

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE PARIS V

SIGNE : J. FREZAL